

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 656**

51 Int. Cl.:

C07D 241/18 (2006.01) **A61K 31/498** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2019 PCT/US2019/032043**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2019 WO19217972**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2019 E 19800758 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3790867**

54 Título: **Inhibidores de KDM1A para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

11.05.2018 US 201862670323 P

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

28.08.2024

73 Titular/es:

**IMAGO BIOSCIENCES INC. (100.0%)
2729 Debbie Court
San Carlos, CA 94070, US**

72 Inventor/es:

**TAPPER, AMY, E.;
CELATKA, CASSANDRA;
CLARE, MICHAEL y
REINHOFF, JR, HUGH, Y.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 977 656 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 KDM1A para el tratamiento de enfermedades

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 62/670,323 presentada el 11 de mayo de 2018.

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos y composiciones y a su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades.

10 Inhibir la enzima KDM1A (también conocida como desmetilasa 1 específica de lisina, LSD1, proteína que contiene dominio de amina oxidasa que contiene flavina, AOF2, complejo proteico BRAF35-HDAC BHC110, complejo BRAF35-HDAC de proteína de unión a FAD), puede alterar la expresión génica en las células lo suficiente como para restaurar su función fisiológica adecuada o la del tejido, órgano o el paciente en su conjunto. Esto se puede lograr mejorando la transcripción de un gen o de genes patológicamente silenciados, por ejemplo, como es el caso de algunas células cancerosas y enfermedades hereditarias, o disminución de la transcripción de un gen o genes que participan en el estado patológico. Como tal, inhibir la KDM1A sería útil para el tratamiento de enfermedades como el cáncer y enfermedades hereditarias tales como enfermedad de Wilson, miocardiopatías y hemoglobinopatías.

20 La expresión génica se regula mediante el reclutamiento del aparato de transcripción de la ARN polimerasa II en el molde de ADN. La probabilidad de que este gran complejo multiproteico llegue cerca o al inicio de la transcripción del ADN y progrese a través de toda la región codificante de un gen está determinada en parte por secuencias de ADN específicas llamadas promotores y potenciadores, modificaciones de la secuencia de ADN en las proximidades del inicio de la transcripción, proteínas unidas al ADN y la topología del propio molde de ADN. Los factores que potencian la probabilidad de síntesis de ARN de genes codificadores de proteínas se conocen como factores de transcripción, algunos de los cuales participan en la transcripción de todos los genes codificadores de proteínas y algunos de los cuales son específicos para la transcripción de genes individuales.

30 Un mecanismo importante de control de la transcripción consiste en limitar la accesibilidad física de las regiones reguladoras de la transcripción a proteínas que pueden activar o completar la transcripción; las proteínas unidas a secuencias de ADN promotoras o potenciadoras pueden impedir que los factores activadores se unan a estas secuencias de ADN, lo que da como resultado menos inicios de transcripción o extensión del complejo de ARN polimerasa progresivo activado. De mismo modo, las restricciones topológicas que no permiten que el ADN molde se desenrolle lo suficiente como para permitir la progresión constante de la ARN polimerasa en el molde también sirven para limitar las tasas de transcripción.

40 Los factores generales más importantes que influyen en la síntesis de ARN utilizando el ADN molde *in vivo* son modificaciones de las proteínas histonas que controlan, entre otros factores, la topología del molde de ADN para la transcripción y su accesibilidad por parte del complejo de ARN polimerasa. Una pequeña familia de proteínas histonas, H2A, H2B, H3 y H4, se combinan para crear un armazón llamado octámero de histonas sobre el cual el ADN se organiza espacial y topológicamente en una estructura repetitiva regular llamada nucleosoma a lo largo del ADN. El conglomerado de histonas, otras proteínas, varios ARN y ADN se llama cromatina. Tanto el ADN como las histonas se modifican químicamente de tal manera que atraen, se unen o repelen otras proteínas con el efecto de mejorar o reprimir la transcripción.

45 La modificación del ADN y los ARN y proteínas asociados que influyen en la regulación de la transcripción y la replicación y que no implica la sustitución de las bases canónicas del ADN se denomina epigenética. Estas influencias epigenéticas implican modificaciones químicas reversibles de las cuatro bases del ADN o cambios químicos postraduccionales en las proteínas de la cromatina y las RND que se asocian con el ADN. Estos procesos epigenéticos pueden desempeñar un papel fundamental a la hora de activar o silenciar la expresión de un gen; adicionalmente, las modificaciones epigenéticas pueden mantenerse durante la vida de un organismo o pueden modificarse dinámicamente en respuesta a señales bioquímicas específicas que se originan internamente dentro de la célula o extracelularmente. Estas alteraciones de la cromatina pueden ocurrir rápidamente o ser muy estables, por ejemplo, durante la inducción hormonal de la expresión génica, la estructura de la cromatina en un locus específico puede cambiar radicalmente en cuestión de segundos para permitir una transcripción máxima o la estructura de la cromatina puede modificarse para suprimir completamente la expresión génica, un estado de cromatina que puede mantenerse de manera estable durante múltiples divisiones celulares e incluso transgeneracionalmente.

60 La metilación de la citosina en la posición 5' es una modificación común de la base del ADN que, a su vez, es reconocida por una clase de proteínas asociadas con mayor frecuencia con la represión de la transcripción. De manera análoga, las proteínas histonas están modificadas químicamente pero con una variedad más amplia de aductos químicos, cada uno de los cuales, solo o en combinación, potencia o reprime la transcripción de genes cercanos. Estas modificaciones de histonas incluyen, entre otros, metilación, acetilación, sumoilación, fosforilación, ubiquitilación y miristoilación son reconocidas por otras proteínas asociadas a la cromatina que a su vez influyen en las tasas de transcripción y la replicación del ADN. El estado dinámico de la expresión génica y los estados de cromatina asociados implican que las modificaciones de las histonas no son permanentes, sino que se agregan y eliminan de acuerdo con

las necesidades de la célula de productos genéticos específicos en momentos específicos durante la ontogenia, la vida adulta y las influencias cambiantes del medio ambiente. De hecho, cada una de las modificaciones químicas específicas de las histonas se realiza mediante clases de enzimas que actúan en sitios específicos. Estas enzimas modificadoras de histonas, a su vez, están sujetas a una estricta regulación. Estas enzimas pueden potencialmente ser atacadas por compuestos que inhiben su actividad con la consecuencia de alterar la expresión génica de manera terapéutica.

Ahora se sabe que los cambios en el estado de metilación de las histonas desempeñan funciones críticas en la regulación normal del ciclo y el crecimiento celular, la respuesta al daño y al estrés del ADN, y el desarrollo prenatal, incluida la diferenciación. Los estados patológicos como el cáncer se asocian con patrones alterados de modificaciones de las histonas y proteínas modificadoras de histonas desreguladas, incluidas las enzimas modificadoras de la cromatina. La necesidad de regular estrechamente las modificaciones de las histonas se evidencia por la asociación del estado de metilación de las histonas con la morbilidad humana, incluido el envejecimiento.

La metilación de histonas puede ocurrir en cualquiera de los tres restos de aminoácidos básicos, lisina (K), arginina (R) e histidina (H). Metilación de la histona H3 en las lisinas en las posiciones 4 (H3K4), 9 (H3K9), 27 (H3K27), 36 (H3K36) y 79 (H3K79) se encuentran entre las modificaciones de histonas mejor estudiadas que influyen en la expresión génica. La trimetilación de lisina (Kme3) en la histona 3 (H3) en la posición 4 (H3K4me3) es una marca de histona generalmente asociada con la activación de la expresión génica, mientras que H3K9me1 o H3K27me3 están asociadas con la represión de la transcripción génica. H3K4me está asociado con potenciadores del ADN de la transcripción génica, mientras que H3K4me3 está asociada con la actividad promotora de genes. De mismo modo, la pérdida del grupo metilo en H3K4 se asocia con la represión de la expresión génica. Por lo tanto, la adición y eliminación de grupos metilo en H3K4 constituye un interruptor de transcripción génica. También es evidente que la lisina se puede modificar con grupos mono, di o trimetilo, teniendo cada modificación un efecto biológico diferente a través de la atracción de diferentes proteínas que reconocen esas modificaciones de metilación específicas en ese sitio.

Un aspecto crítico de la regulación del estado de metilación de histonas es el reclutamiento de metiltransferasas y desmetilasas en loci génicos específicos. Las proteínas de unión específicas de secuencia de ADN, incluidos los factores de transcripción, son una clase de proteínas responsables de este reclutamiento a través del ensamblaje de complejos proteicos que se unen a estas enzimas transmisoras de metilo. Un ejemplo bien estudiado son los elementos de respuesta (TRE) del grupo trithorax (TrxG) de *Drosophila melanogaster* que reclutan la metiltransferasa H3K4, TRX, a genes específicos a través de factores de transcripción que reconocen la secuencia de ADN TRE.

Las marcas de metilación de histonas son reconocidas por dominios de unión a metilo en un grupo diverso de proteínas; estos dominios incluyen dedos de PHD, WD40 y repeticiones de ankirina, dominios CW y PWWP, y la superfamilia Royal de proteínas. Estas proteínas, a su vez, determinan qué actividades adicionales se reclutan en los sitios de cromatina y, en última instancia, el estado de transcripción en un locus determinado. De hecho, dependiendo de qué proteína de reconocimiento de metilo se une a la histona marcada, la misma modificación de metil-lisina puede tener efectos opuestos sobre la transcripción. H3K4me2 y H3K4me3 están asociados con la activación de la transcripción, pero cuando se une al miembro 2 de la familia inhibidora del crecimiento (ING2), proteína correpresora que contiene el dominio PHD, se estabiliza un complejo de histona desacetilasa asociado que reprime la expresión génica. Por lo tanto, estas proteínas efectoras que reconocen las modificaciones de las histonas de metil-lisina influyen significativamente en el nivel de actividad de la transcripción.

La capacidad de alterar selectivamente la expresión génica modificando el estado de la cromatina permite una nueva estrategia terapéutica para inducir o desreprimir la expresión de genes que pueden proporcionar un beneficio, especialmente para genes cuya expresión ha sido suprimida por un mecanismo patológico como en el caso de algunos cánceres o suprimida por un mecanismo fisiológico pero cuya desrepresión puede suprimir fenotípicamente mutaciones en genes parálogos con función complementaria.

Muchos genes dentro de un genoma son miembros de familias de genes como consecuencia de la duplicación de genes. Estos genes se denominan parálogos entre sí. Después de la duplicación de genes, los patrones de expresión de dos genes evolucionarán de manera distinta, en parte para controlar los efectos de la dosis de genes. Después de la duplicación de genes, la deriva genética aleatoria que surge de mutaciones que ocurren naturalmente y la posterior selección de la secuencia de nucleótidos se observa comúnmente primero en regiones no codificantes de genes duplicados, a menudo en regiones reguladoras de la transcripción. Los cambios del ADN en las secuencias reguladoras pueden influir en cualquiera o todos los aspectos de la expresión génica: la magnitud de la expresión, su momento de desarrollo, inducción por estímulos fuera de la célula, incluidas señales hormonales o metabólicas, y el tipo de célula en el que se restringe la expresión. En los casos en los que la duplicación es reciente en el tiempo evolutivo o en los que la selección natural ha mantenido un alto grado de similitud en la secuencia codificante de proteínas, el producto genético de un parálogo, gen A, puede complementar la pérdida patológica o el silenciamiento del otro parálogo, gen B, si la expresión del gen A no es limitante en la misma célula.

La alteración de los patrones de expresión génica puede ofrecer profundos beneficios terapéuticos para afecciones genéticas en las que la expresión mejorada de un gen parálogo "rescata" un fenotipo causado por una mutación en

un parólogo. Esto podría denominarse complementación de genes autólogos. En el caso de la enfermedad de Wilson causada por mutaciones en *ATP7B*, la expresión mejorada por inducción farmacológica de *ATP7A*, una proteína transportadora de cobre estrechamente relacionada, podría rescatar mutaciones en *ATP7B*, otro transportador de cobre. La función básica de cada proteína transportadora de cobre se ha conservado pero tras la duplicación del gen ancestral común, la expresión de estos dos genes se ha separado espacialmente, uno confinado a los enterocitos intestinales, el otro a los hepatocitos. Este es uno de los muchos ejemplos de genes parálogos en los que un gen puede complementar la pérdida del segundo si se expresa adecuadamente en la misma célula o tejido.

Un ejemplo notable de una familia de genes parálogos es la bien estudiada familia alfa y beta de genes de globina que codifican las subunidades alfa y beta de la hemoglobina. Cinco genes similares a beta, cada uno de los cuales surge por duplicación génica, están dispuestos uno al lado del otro en el cromosoma 16 y cada gen se transcribe de una manera temporalmente específica durante los 9 meses de desarrollo embrionario y fetal humano. Las cinco proteínas globinas tipo beta comparten un alto grado de similitud en la secuencia de proteínas, tanto es así que las mutaciones génicas que inactivan el gen de la beta globina adulta pueden ser clínicamente silenciosas si la expresión de cualquiera de los otros cuatro miembros de la subunidad de la familia de las globinas similares a la beta es adecuada. La activación de la expresión y el posterior silenciamiento de la transcripción de cada gen de globina similar a la beta embrionario y fetal específico está regulado en parte por mecanismos epigenéticos. El rescate de mutaciones en el gen de la beta globina, mutaciones que son responsables de enfermedades como la talasemia mayor o la anemia falciforme, mediante la inducción de la transcripción de uno o más de los otros genes similares a beta mediante la manipulación farmacológica del silenciamiento epigenético sería clínicamente beneficioso. La activación autóloga con un agente farmacológico de un parólogo funcionalmente complementario de un gen mutado o patológicamente silenciado puede ser una estrategia terapéutica más exitosa que reemplazar o reparar el gen mutado con una copia de tipo salvaje (normal).

El interés en influir en la actividad de las modificaciones de las histonas para lograr un efecto terapéutico deriva de las observaciones de que la expresión de genes específicos bajo control epigenético podría alterarse mediante la alteración de marcas epigenéticas como la metilación. En el caso del cáncer, la pérdida de marcas específicas de metilación de histonas concomitante con la sobreexpresión de histonas desmetilasas se asocia con la recurrencia de esos cánceres con los consiguientes peores resultados. Estos estudios sugieren que genes supresores de tumores específicos son silenciados por la pérdida de modificaciones de metilación que a su vez mejoran la supervivencia y el potencial de crecimiento de las células neoplásicas. Esto llevó a la propuesta de que la inhibición de la actividad de la histona desmetilasa podría tener valor terapéutico.

KDM1A (también conocida como desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) o AOF2 o BHC110) fue la primera enzima con actividad de lisina desmetilasa específica que se describió, lo que demuestra inequívocamente que las modificaciones de las histonas son reversibles en lugar de permanentes. Entre sus sustratos de desmetilasa, la KDM1A es una histona H3 lisina desmetilasa que cataliza la desmetilación oxidativa de H3K4me1 o me2 y H3K9me1 o me2, pero no el sustrato H3K4me3. La enzima también desmetila proteínas no histonas como p53 y Gfi1. La KDM1A contiene un dominio de amina oxidasa que desmetila el sustrato H3Kme de una manera dependiente de flavina adenina dinucleótido (FAD) similar a otros inhibidores de monoamina (MAO) y poliaminooxidasa. De hecho, los inhibidores no específicos de las enzimas MAO pueden inhibir la actividad desmetilasa de KDM1A

La KDM1A está sobreexpresada en muchos cánceres humanos, incluidos tumor de Wilm, cáncer de pulmón microcítico, vejiga, próstata, mama, cabeza y cuello, colon y ovario y se asocia con recaídas más frecuentes. La KDM1A es necesaria para la regulación de la transcripción mediada por el receptor de andrógenos en el cáncer de próstata, el receptor de estrógeno en los carcinomas de mama y el receptor de TLX en el neuroblastoma. La eliminación de la expresión de KDM1A disminuye la proliferación de células cancerosas. La KDM1A también se sobreexpresa en células cancerosas que son independientes del receptor de hormonas nucleares, incluido de mama negativo para ER. Los inhibidores potentes selectivos de moléculas pequeñas de KDM1A deberían ser útiles para el tratamiento de estos y otros cánceres en los que la actividad de KDM1A es excesiva.

La estructura y el estado de la cromatina también pueden influir en la capacidad de un virus patógeno para insertarse en el ADN del huésped, sufrir transcripción y replicación. La infección por los virus alfa del herpes, el virus del herpes simple (HSV) y el virus varicela-zoster (VSV), afectan a la remodelación de la cromatina después de la infección de las células huésped para contrarrestar la rápida deposición de nucleosomas que contienen histonas con marcas represivas de la transcripción mediante el empleo de factores de transcripción codificados por virus para reclutar el complejo coactivador HCF-1 del huésped que contiene KDM1A y las histonas H3K4 metiltransferasas Set1 o miembros de la familia MLL. Se ha demostrado que la inhibición de KDM1A en células infectadas con HSV1 inhibe la expresión del gen IE del HSV, suprime la infección lítica y reduce la carga viral. De manera análoga, la inhibición de KDM1A provoca una disminución en la expresión de los genes tempranos inmediatos en células infectadas con citomegalovirus y adenovirus humanos, lo que sugiere un papel más amplio de KDM1A en la patogénesis viral.

La influencia que tiene la actividad de KDM1A en la transcripción de genes específicos depende del reclutamiento de KDM1A en una región promotora de gen específica a través de proteínas de unión al ADN. En el caso de la expresión génica dependiente de andrógenos, la KDM1A se asocia con el receptor de andrógenos esteroides que se dirige específicamente a los sitios de unión al ADN en los promotores de genes que responden a los andrógenos. Por lo

tanto, las proteínas que se unen a KDM1A determinan en qué parte del cromosoma se dirige la actividad desmetilasa. Se ha informado que muchas proteínas interactúan con KDM1A, incluidos CoREST, CtBP, NuRD, complejos BRAF35, DNMT1, MTA1/2, Mi2beta, RbAp46/48, HDAC1, 2 y 3, TIF1beta, Blimp -1, ZNF217 y ZNF198, un subconjunto de los cuales forma complejos más grandes y, en algunos casos, que se excluyen mutuamente. El complejo KDM1A/CoREST, que también puede incluir DNMT1 y NuRD, entre otros factores, es particularmente importante para la represión de la expresión de genes específicos.

KDM1A se recluta en la región promotora de genes mediante factores de transcripción específicos del sitio. Estos factores incluyen, entre otros, el receptor de andrógenos, el receptor de estrógenos alfa, Snail 1, Slug, Tat de VIH, ZEB1, RBP-J, PIT1, REST, NR2C1, NR2C2 y las isoformas de Gfi1b. Estos factores de transcripción pueden reclutar KDM1A para participar en la activación de la expresión génica o el silenciamiento de la expresión génica según el tipo de célula y los factores de transcripción específicos.

Muchas de las actividades enzimáticas que regulan el estado de la cromatina están influenciadas alostéricamente o requieren como cofactores intermediarios metabólicos, mediadores o productos finales del metabolismo celular. Estas relaciones intermoleculares entre la expresión génica y el metabolismo proporcionan a las células vías de señalización que conectan el entorno celular externo e interno, incluidos los nutrientes con mecanismos que modulan la expresión génica. Esta detección celular puede alterar los ajustes a corto y largo plazo de los patrones de expresión génica, constituyendo una memoria epigenética de estados metabólicos históricos y condiciones ambientales. Por ejemplo, el beta-hidroxibutirato, un producto del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y una importante fuente de energía para los mamíferos durante el hambre o el esfuerzo prolongado, inhibe las histonas desacetilasas de clase I (HDAC), pero no las HDAC de clase 2b. Por lo tanto, los efectos del hambre y la pérdida de nutrientes pueden codificarse y preservarse epigenéticamente. El acetil-coenzima A, el dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) y el alfa-cetoglutarato también influyen en los estados de metilación y acetilación de las histonas.

El dinucleótido de flavina adenina (FAD) es un cofactor necesario para KDM1A. FAD, junto con NAD y NADP actúan como sensores redox celulares. KDM1A convierte temporalmente el FAD en FADH, después de lo cual un aceptor de electrones, probablemente O_2 y otros, completa el ciclo catalítico regenerando FAD y H_2O_2 . Por lo tanto, el estado redox celular influye en la actividad de KDM1A tanto por su capacidad para oxidar FADH como por otros aceptores de electrones. En un sentido general, los estados de la cromatina, por tanto, la expresión génica, pueden verse alterado por las concentraciones variables de intermediarios metabólicos y en el caso específico de KDM1A esa actividad depende enteramente de FAD cuya concentración fluctúa en función de la economía energética de la célula. Adicionalmente, se ha demostrado que la inhibición de KDM1A puede reducir la glucosa sérica, reducir el glucógeno hepático y es un potente secretogogo de insulina. La manipulación farmacéutica de la actividad de KDM1A puede resultar útil para el tratamiento de enfermedades que representan aberraciones patológicas del estado energético de la célula, incluido el síndrome metabólico, dislipidemias, diabetes, obesidad, anorexia, retraso en el crecimiento, caquexia, lipodistrofias y esteatohepatitis.

Las hormonas esteroideas estradiol y testosterona y compuestos relacionados desempeñan un papel clave tanto en el desarrollo normal como en estados patológicos como el cáncer de mama y de próstata en los que el crecimiento de las células tumorales depende de la señalización hormonal. Los efectos biológicos de las hormonas esteroideas están mediados por receptores de unión a ligandos estructural y funcionalmente distintos que funcionan como un factor de transcripción reclutado en un sitio de unión al ADN específico. Los receptores de esteroides unidos a ligandos actúan como el principal regulador de la transcripción de los efectos hormonales. La activación de la transcripción de la expresión génica de todas las hormonas dependientes de esteroides depende de la estructura de la cromatina y de la presencia de cofactores. El receptor de estrógeno emplea, por ejemplo, los cofactores SRC1, SRC2, AIB1, PELP1, CBP, p300, PCAF, CARM1, PRMT1 y correprosores tales como NCoR, SMRT y MTA1. La respuesta de la transcripción a la estimulación hormonal depende de la interacción de estos cofactores y represores, así como del estado de la cromatina, especialmente la modificación de histonas por enzimas modificadoras de histonas asociadas con los correguladores. Tanto la estimulación hormonal estrogénica como androgénica induce varias modificaciones de histonas en los promotores de genes diana que alteran el estado de acetilación, fosforilación y metilación de las histonas locales. Para afectar a la tasa máxima de transcripción de un gen que responde a hormonas, se requiere actividad de KDM1A. Por lo tanto, la KDMA1 debería resultar útil como objetivo terapéutico de productos farmacéuticos para mitigar o eliminar la dependencia hormonal de las células tumorales. Esta misma lógica terapéutica se aplica a otros factores de transcripción dependientes de ligando cuya activación de la transcripción depende parcial o totalmente de la actividad de KDM1A para alterar los estados de la cromatina lo suficiente como para facilitar la transcripción; ejemplos de estos incluirían la vitamina D, el retinoide y los receptores activados por lípidos.

Se han identificado numerosos agentes terapéuticos que tienen el efecto de alterar la expresión génica actuando ya sea directamente sobre las proteínas, generalmente enzimas, que alteran los estados de la cromatina o indirectamente. Aunque no se han dilucidado completamente los mecanismos precisos de su acción, esos mecanismos pueden inferirse de nuestra comprensión de los complejos proteicos que participan en la activación de la expresión génica específica. Estos agentes incluyen 5'-azacitadina y 5'-aza-2' desoxicitidina (decitabina) que inhiben DNMT1 u otras ADN metiltransferasas que se sabe que están presentes y activas en sitios promotores de genes silenciados tales como el promotor de gamma globina; vorinostat y panobinostat u otros inhibidores de las enzimas histona desacetilasa (HDAC); hidroxurea (HU), valproato y butirato de sodio y sus análogos, cada uno de los cuales

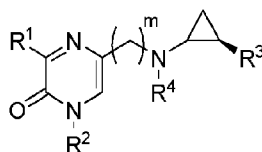
puede interferir con la actividad de los receptores nucleares huérfanos. Todos estos agentes disfrutaron de algún uso clínico principalmente en el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Aunque se ha demostrado cierta utilidad clínica de estos agentes para otras enfermedades, estos agentes no han sido ampliamente adoptados debido a sus modestos efectos terapéuticos y su toxicidad.

5 El uso de agentes que inhiben cualquier actividad enzimática residente en el complejo proteico unido al promotor del gen tiene el potencial de alterar la represión de la expresión del gen gamma globina y dar como resultado niveles elevados de hemoglobina fetal, también conocida como hemoglobina F (HbF). Dichas dianas incluyen cualquiera de las interfaces de los contactos proteína-proteína específicos, por ejemplo, el complejo NuRD y KDM1A; los dominios de reconocimiento de unión al ADN de, por ejemplo, NR2C1 y NR2C2; los dominios de unión al ligando de, por ejemplo, NR2C1 y NR2C2; las actividades enzimáticas tales como la lisina desmetilasa, por ejemplo, KDM1A; histona desacetilasas (HDAC), por ejemplo HDAC1, 2 o 3; ADN metiltransferasas, por ejemplo, DNMT1. Se han divulgado otros inhibidores de KDM1A, por ejemplo, en los documentos WO 2017/116558 y WO 2018/035259.

15 Sigue existiendo la necesidad de composiciones y métodos para alterar la expresión génica en células y tejidos suficientes para restaurar la célula o el tejido a su función fisiológica normal, incluyendo, por ejemplo, apoptosis apropiada en el caso del cáncer, o para alterar el fenotipo patológico de la célula, tejido, órgano u organismo mediante la inducción de la expresión de uno o más genes lo suficiente como para suprimir el estado patológico.

20 En consecuencia, los inventores en el presente documento divulgan nuevos compuestos, composiciones y métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad de KDM1A. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Las referencias a los métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, a las composiciones farmacéuticas y a los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

En el presente documento se proporciona la Realización 1: un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



30 o una sal del mismo, en donde:

m se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4;

35 R¹ es un heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵;

R² es H o se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶;

40 R³ se selecciona entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁷;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo y cicloalquilo;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, hidroxilo, amino, oxo, ciano, COR⁸, CONR⁸R⁹, COOR⁸, NHCOR⁸, NHCONR⁸R⁹, SOR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸ y SO₂NR⁸R⁹;

45 cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilarilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloarilo, alcoxiarilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, alcoxiarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, oxo, COR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, CONHR⁸ y CONR⁸R⁹;

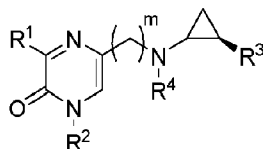
cada R⁷ se selecciona independientemente entre alquilo, amino, ciano, halo e hidroxilo; y

50 R⁸ y R⁹ se eligen independientemente entre hidrógeno, arilo y alquilo inferior; o R⁸ y R⁹ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

Determinados compuestos divulgados en el presente documento pueden poseer actividad inhibidora de KDM1A útil o pueden usarse en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que KDM1A desempeña un papel activo. Por lo tanto, en un amplio aspecto, determinadas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos divulgados en el presente documento junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como también métodos de fabricación y uso de los compuestos y composiciones. Determinadas realizaciones proporcionan métodos para inhibir KDM1A. Otras realizaciones proporcionan métodos para tratar un trastorno mediado por KDM1A en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente divulgación. También se proporciona el uso de determinados compuestos divulgados en el presente

documento para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mejorado por la inhibición de KDM1A.

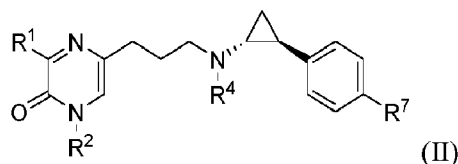
También se proporciona en el presente documento la Realización 2: un compuesto que tiene la fórmula estructural la:



o una sal del mismo, en donde:

- 10 m se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 R¹ es un heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵;
 R² es H o se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶;
 15 R³ se selecciona entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁷;
 cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo;
 cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, amino, oxo, ciano, COR⁸, CONR⁸R⁹, COOR⁸, NHCOR⁸, NHCONR⁸R⁹, SOR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸ y SO₂NR⁸R⁹;
 20 cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloarilo, alcoxiarilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, alcoxiarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, oxo, COR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, CONHR⁸ y CONR⁸R⁹;
 cada R⁷ se selecciona independientemente entre alquilo, amino, ciano, halo e hidroxilo; y
 25 R⁸ y R⁹ se eligen independientemente entre hidrógeno, arilo y alquilo inferior; o R⁸ y R⁹ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

También se proporciona en el presente documento la Realización 3: un compuesto que tiene la fórmula estructural II:



o una sal del mismo, en donde:

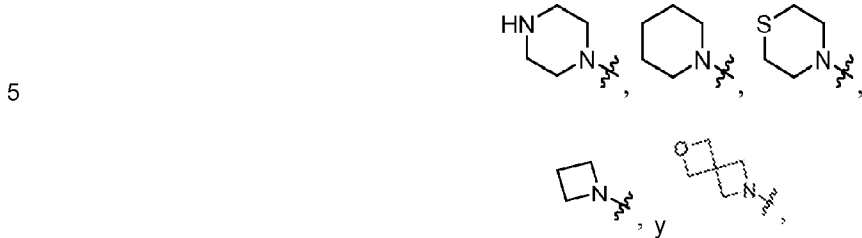
- 35 R¹ es un heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵;
 R² es H o se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶;
 cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo;
 40 cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, amino, oxo, ciano, COR⁸, CONR⁸R⁹, COOR⁸, NHCOR⁸, NHCONR⁸R⁹, SOR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸ y SO₂NR⁸R⁹;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilarilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloarilo, alcoxiarilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, alcoxiarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, oxo, COR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, CONHR⁸ y CONR⁸R⁹;
 45 cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, amino, ciano, halo e hidroxilo; y
 cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, arilo y alquilo inferior; o R⁸ y R⁹ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

50 En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona entre piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, azetidina, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, y está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵.

- 55 En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona entre piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, azetidina, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano y está opcionalmente

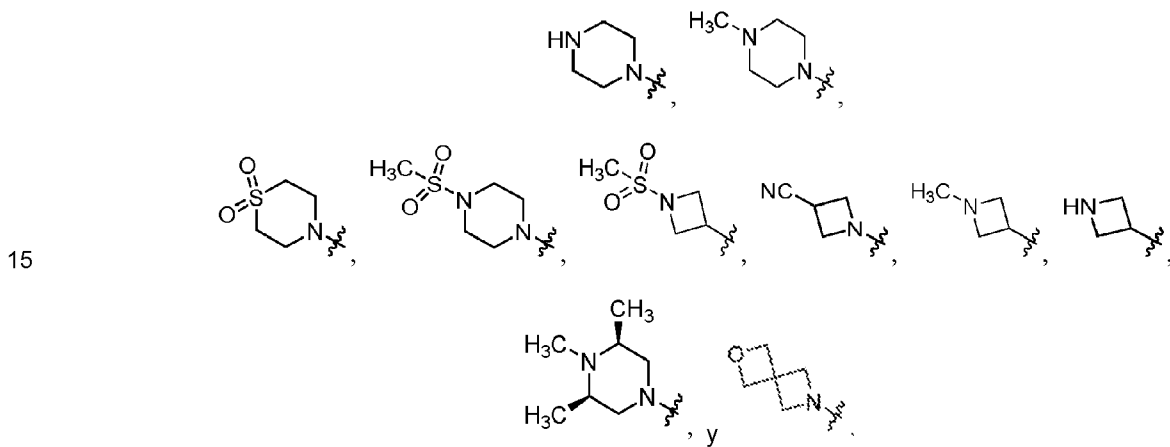
sustituido con 1 o 2 grupos R⁵.

En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona entre



y está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵.

10 En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona entre



20 En determinadas realizaciones, R² se selecciona entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁶.

En determinadas realizaciones, R² se selecciona entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R⁶.

25 En determinadas realizaciones, R² se selecciona entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁶.

30 En determinadas realizaciones, R² se selecciona entre fenilo, piridinilo y pirimidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁶.

En determinadas realizaciones, R² se selecciona entre fenilo, piridinilo y pirimidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R⁶.

35 En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno.

40 En determinadas realizaciones, cada R⁶ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, COR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, NHCOR⁸ y NHCONHR⁸.

45 En determinadas realizaciones, cada R⁶ se selecciona independientemente entre halógeno, heteroarilo, alquilheteroarilo, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, NHCOR⁸ y NHCONHR⁸.

En determinadas realizaciones, cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno y flúor.

En determinadas realizaciones, R⁷ es flúor.

También se proporcionan las siguientes Realizaciones:

Realización 4: el compuesto de la Realización 1, en donde R^3 se selecciona entre fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^7 .

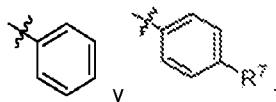
5 Realización 5: el compuesto de la Realización 4, en donde R^3 es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^7 .

Realización 6: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 4 y 5, en donde R^3 está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R^7 .

Realización 7: el compuesto de la Realización 6, en donde R^3 está sustituido por 1 o 2 grupos R^7 .

10 Realización 8: el compuesto de la Realización 6, en donde R^3 está opcionalmente sustituido con de 1 grupo R^7 .

Realización 9: el compuesto de la Realización 6, en donde R^3 se elige de



15 Realización 10: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 y 4-9, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre NH_2 , ciano, halo, e hidroxilo.

Realización 11: el compuesto de la Realización 10, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre ciano y halo.

20 Realización 12: el compuesto de la Realización 11, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre bromo, cloro y flúor.

Realización 13: el compuesto de la Realización 12, en donde R^7 es flúor.

Realización 14: el compuesto de la Realización 6, en donde R^3 no está sustituido con un grupo R^7 .

Realización 15: el compuesto de la Realización 3, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre NH_2 , ciano, halo, e hidroxilo.

25 Realización 16: el compuesto de la Realización 15, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre ciano y halo.

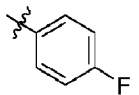
Realización 17: el compuesto de la Realización 16, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre bromo, cloro y flúor.

Realización 18: el compuesto de la Realización 17, en donde R^7 es flúor.

30 Realización 19: el compuesto de la Realización 17, en donde R^3 es



35 Realización 20: el compuesto de la Realización 17, en donde R^3 , con sustitución de R^7 cuando corresponda, es



40 Realización 21: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 y 3-20, en donde R^2 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^6 .

Realización 22: el compuesto de la Realización 21, en donde R^2 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilmetilo, heterocicloalquilmetilo, arilmetilo y heteroarilmetilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^6 .

45 Realización 23: el compuesto de la Realización 22, en donde R^2 se selecciona entre cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilmetilo y heteroarilmetilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^6 .

Realización 24: el compuesto de la Realización 23, en donde R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, fenilmetilo, piridilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo y pirazinilmetilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^6 .

50 Realización 25: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde R^2 está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R^6 .

Realización 26: el compuesto de la Realización 25, en donde R^2 está sustituido por 1 o 2 grupos R^6 .

Realización 27: el compuesto de la Realización 25, en donde R^2 está opcionalmente sustituido con de 1 grupo R^6 .

Realización 28: el compuesto de la Realización 27, en donde R^2 está sustituido por 1 grupo R^6 .

55 Realización 29: el compuesto del compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-28, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, ariloxi, heterocicloalquilo, heteroarilo, ciano, alcoxi, COR^8 , SO_2R^8 , $NHSO_2R^8$, $NHSO_2NHR^8$, $SO_2NR^8R^9$, $NHCOR^8$, $NHCONHR^8$, $CONHR^8$ y $CONR^8R^9$.

Realización 30: el compuesto del compuesto de la Realización 29, en donde cada R^6 se selecciona

independientemente entre halógeno, alquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, ciano, alcoxi, SO_2R^8 , NHSO_2R^8 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, CONHR^8 y CONR^8R^9 .

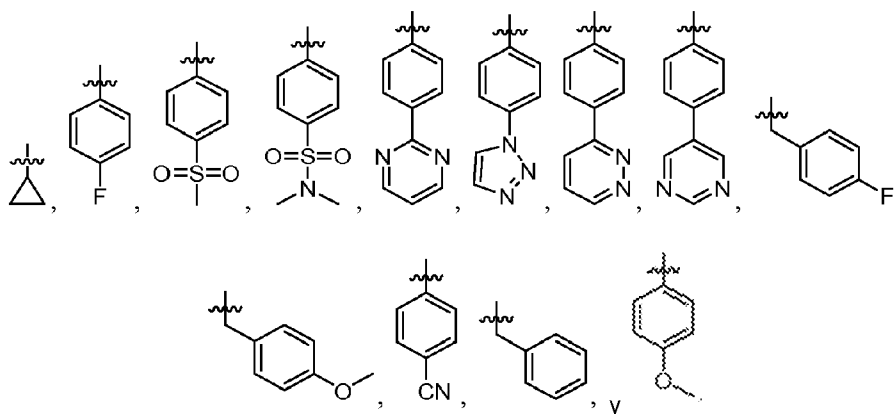
Realización 31: el compuesto del compuesto de la Realización 30, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre flúor, cloro, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, ciano, alcoxi, SO_2R^8 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, CONHR^8 y CONR^8R^9 .

Realización 32: el compuesto del compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 - 31, en donde cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Realización 33: el compuesto del compuesto de la Realización 32, en donde cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo.

Realización 34: el compuesto de la Realización 27, en donde R^2 no está sustituido con un grupo R^6 .

Realización 35: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-18, en donde R^2 , con sustitución R^6 cuando corresponda, y además con sustituciones R^8 y R^9 donde corresponda, se selecciona entre:



Realización 36: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-18, en donde R^2 es H.

Realización 37: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-36, en donde R^1 es un heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 .

Realización 38: el compuesto de la Realización 37, en donde R^1 es un heteroarilo de 5-7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 .

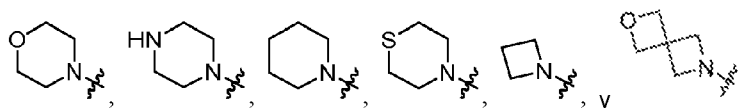
Realización 39: el compuesto de la Realización 38, en donde R^1 se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 .

Realización 40: el compuesto de la Realización 39, en donde R^1 se selecciona entre piridilo, pirimidinilo y pirazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 .

Realización 41: el compuesto de la Realización 37, en donde R^1 es un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 .

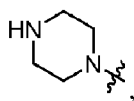
Realización 42: el compuesto de la Realización 41, en donde R^1 se selecciona entre piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, azetidina, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 .

Realización 43: el compuesto de la Realización 42, en donde R^1 , con sustitución R^5 cuando corresponda, y además con sustituciones R^8 y R^9 donde corresponda, se selecciona entre



cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 .

Realización 44: el compuesto de la Realización 43, en donde R^1 es



que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 .

Realización 45: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-44, en donde R^1 está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R^5 .

Realización 46: el compuesto de la Realización 45, en donde R^1 está sustituido por 1 o 2 grupos R^5 .

Realización 47: el compuesto de la Realización 45, en donde R^1 está opcionalmente sustituido con de 1 grupo R^5 .

Realización 48: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-47, en donde cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, hidroxilo, NH₂, oxo, ciano, COR⁸, CONR⁸R⁹, COOR⁸, NHCOR⁸, NHCONR⁸R⁹, SOR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸ y SO₂NR⁸R⁹.

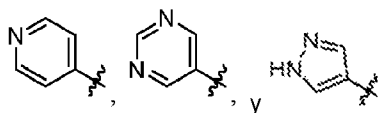
5 Realización 49: el compuesto de la Realización 48, en donde cada R⁵ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, NH₂, oxo, ciano, CONR⁸R⁹ y SO₂R⁸.

Realización 50: el compuesto de la Realización 49, en donde cada R⁵ se selecciona independientemente entre CH₃, oxo, CONH₂ y SO₂CH₃.

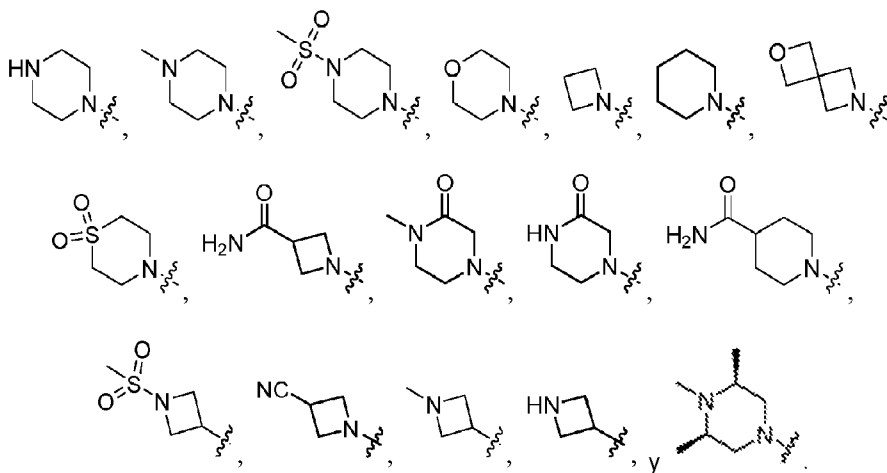
Realización 51: el compuesto de la Realización 50, en donde R⁵ es -SO₂CH₃.

10 Realización 52: el compuesto de la Realización 45, en donde R¹ no está sustituido con un grupo R⁵.

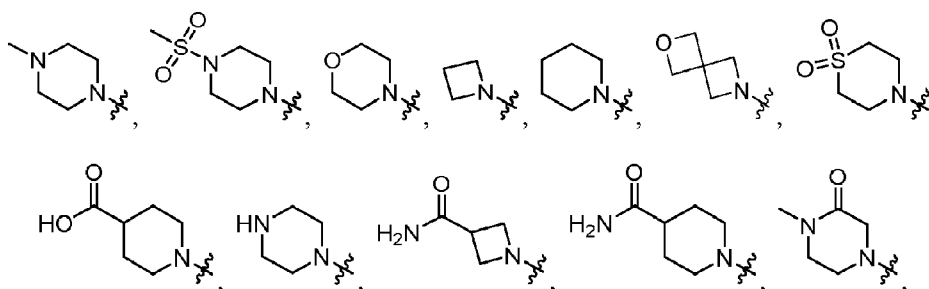
Realización 53: el compuesto de la Realización 38, en donde R¹ se elige de



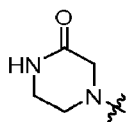
15 Realización 54: el compuesto de la Realización 41, en donde R¹, con sustitución R⁵ cuando corresponda, y además con sustituciones R⁸ y R⁹ donde corresponda, se selecciona entre:



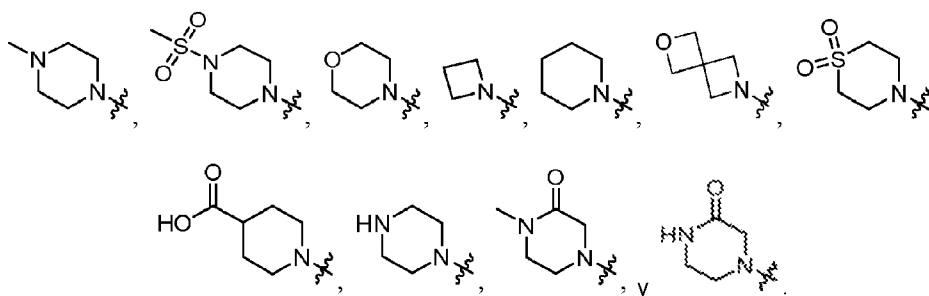
20 Realización 55: el compuesto de la Realización 41, en donde R¹, con sustitución R⁵ cuando corresponda, y además con sustituciones R⁸ y R⁹ donde corresponda, se selecciona entre:



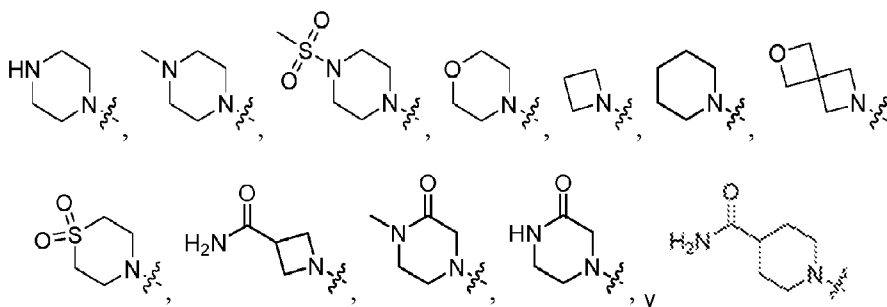
30 y



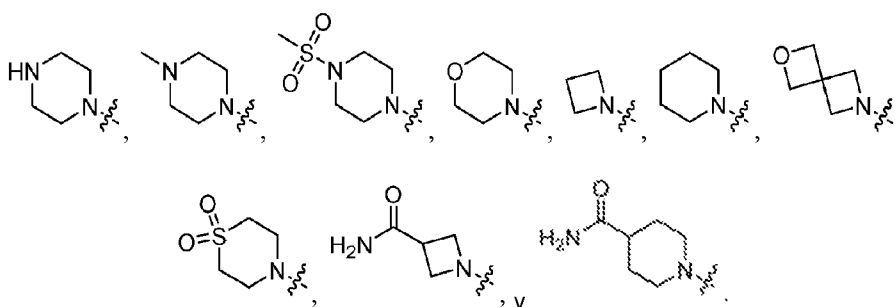
35 Realización 56: el compuesto de la Realización 41, en donde R¹, con sustitución R⁵ donde corresponda, y además con la sustitución R⁸ donde corresponda, se selecciona entre:



5 Realización **57**: el compuesto de la Realización **41**, en donde R^1 , con sustitución R^5 cuando corresponda, y además con sustituciones R^8 y R^9 donde corresponda, se selecciona entre:



10 Realización **58**: el compuesto de la Realización **41**, en donde R^1 , con sustitución R^5 cuando corresponda, y además con sustituciones R^8 y R^9 donde corresponda, se selecciona entre:



15 Realización **59**: el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones **1-58**, en donde m se selecciona entre 1, 2, 3 y 4.

Realización **60**: el compuesto de la Realización **59**, en donde m se selecciona entre 2 y 3.

Realización **61**: el compuesto de la Realización **60**, en donde m es 2.

Realización **62**: el compuesto de la Realización **60**, en donde m es 3.

25 También se proporcionan realizaciones en donde cualquier realización anterior puede combinarse con una cualquiera o más de estas realizaciones, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

30 Como se usa en el presente documento, dos realizaciones son "mutuamente excluyentes" cuando una se define como algo que es diferente de la otra. Por ejemplo, una realización en donde dos grupos se combinan para formar un cicloalquilo es mutuamente excluyente con una realización en la que un grupo es etilo y el otro grupo es hidrógeno. De manera análoga, una realización en donde un grupo es CH_2 es mutuamente excluyente con una realización en donde el mismo grupo es NH .

35 También se proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos divulgados en el presente documento.

40 La presente divulgación también se refiere a un método para inhibir al menos una función de KDM1A que comprende la etapa de poner en contacto KDM1A con un compuesto como se describe en el presente documento. El fenotipo celular, la proliferación celular, la actividad de KDM1A, el cambio en la producción bioquímica producida por KDM1A activa, la expresión de KDM1A o la unión de KDM1A con un compañero de unión natural se pueden combinar. Dichos métodos pueden ser modos de tratamiento de enfermedades, ensayos biológicos, ensayos celulares o ensayos bioquímicos.

También se proporciona en el presente documento un método de tratamiento de una enfermedad mediada por KDM1A que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en el presente documento, o una sal del mismo, a un paciente que lo necesita.

5 En determinadas realizaciones, la enfermedad es cáncer.

En determinadas realizaciones, el cáncer se elige entre sarcoma de Ewing, mieloma múltiple, leucemia de linfocitos T, tumor de Wilm, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cabeza/cuello, cáncer de colon y cáncer de ovarios.

10 Otros trastornos o afecciones más tratados ventajosamente por los compuestos divulgados en el presente documento incluyen la prevención o el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente cáncer, ya sea solos o en combinación con atención de referencia, especialmente aquellos agentes cuyo objetivo es el crecimiento tumoral mediante el restablecimiento de genes supresores de tumores en las células malignas. Las neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas que pueden tratarse o prevenirse incluyen, entre otras, mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas y trastornos hematopoyéticos proliferativos y neoplásicos, incluidos síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia mielógena crónica (LMC), linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (de grado bajo, intermedio y alto), así como tumores sólidos y neoplasias malignas del cerebro, cabeza y cuello, mama, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón no microcítico), tracto reproductivo, tracto digestivo superior, páncreas, hígado, sistema renal, vejiga, próstata y colorrectal. Los presentes compuestos y métodos también se pueden usar para tratar la fibrosis, tal como el que ocurre con radioterapia. Los presentes compuestos y métodos se pueden usar para tratar sujetos que tienen o previenen la progresión de pólipos adenomatosos, incluidos aquellos con poliposis adenomatosa familiar (PAF) o sarcoidosis. Los trastornos proliferativos no cancerosos incluyen además psoriasis, eccema y dermatitis.

En determinadas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad mieloide.

30 En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide se selecciona entre mielofibrosis, policitemia vera, trombocitopenia esencial, síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC).

En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide se selecciona entre el grupo que consiste en policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis (MF), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica (LNC) y leucemia eosinofílica crónica (LEC). En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide se selecciona entre el grupo que consiste en policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis (MF). En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide es mielofibrosis seleccionada entre mielofibrosis primaria (MFP) y mielofibrosis post PV/TE. En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide es mielofibrosis primaria (MFP). En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide es mielofibrosis post PV/TE. En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide es la trombocitemia esencial. En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide es policitemia vera. En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide es leucemia mielógena crónica. En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide es leucemia neutrofilica crónica. En determinadas realizaciones, la enfermedad mieloide es la leucemia eosinofílica crónica. En determinadas realizaciones, el paciente es un ser humano

45 En determinadas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

En determinadas realizaciones, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

50 También se proporciona en el presente documento un compuesto como se divulga en el presente documento para su uso como medicamento.

También se proporciona en el presente documento un compuesto como se divulga en el presente documento para su uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por KDM1A.

55 También se proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento como medicamento.

También se proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por KDM1A.

60 También se proporciona un compuesto como se divulga en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por KDM1A.

65 También se proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad mediada por KDM1A.

También se proporciona en el presente documento un método de inhibición de KDM1A que comprende poner en contacto KDM1A con un compuesto como se divulga en el presente documento, o una sal del mismo.

5 También se proporciona en el presente documento un método para lograr un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en el presente documento, o una sal del mismo, a un paciente, en donde el efecto se selecciona entre la mejora de la cognición.

10 También se proporciona un método de modulación de una función mediada por KDM1A en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en el presente documento.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se divulga en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración oral.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica oral se selecciona entre un comprimido y una cápsula.

20 Términos

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se indican.

25 Cuando se divulgan intervalos de valores, y se usa la notación "de n_1 ... a n_2 " o "entre n_1 ... y n_2 ", donde n_1 y n_2 son los números, entonces, a menos que se indique otra cosa, esta notación pretende incluir los propios números y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluye los valores finales. A modo de ejemplo, el intervalo "de 2 a 6 carbonos" pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, ya que los carbonos vienen en unidades enteras. Compárese, a modo de ejemplo, el intervalo "de 1 a 3 μM (micromolar)", que está destinado a incluir 1 μM , 3 μM , y todo lo que hay entre ellos hasta cualquier número de cifras significativas (por ejemplo, 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

30 El término "aproximadamente", tal como se usa en el presente documento, pretende calificar los valores numéricos que modifica, indicando un valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se cita un margen particular de error, tal como una desviación estándar hasta un valor medio proporcionado en un gráfico o una tabla de datos, el término "aproximadamente" debe entenderse el intervalo que abarcaría el valor mencionado y el intervalo que estaría incluido redondeando hacia arriba o hacia abajo a esa cifra también, teniendo en cuenta las cifras significativas.

40 El término "acilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, o cualquier otro resto donde el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoilo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo. Ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoilo y aroilo.

45 El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, dicho alqueno comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenoileno" se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tal como etenileno $[(-\text{CH}=\text{CH}-),(-\text{C}::\text{C}-)]$. Los ejemplos de radicales alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, el término "alqueno" puede incluir grupos "alquenoileno".

50 El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, en donde el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de radicales alquiléter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi y similares.

55 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho alquilo comprenderá de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, noilo y similares. El término "alquilenilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno

60 $(-\text{CH}_2-)$. A menos que se especifique otra cosa, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquilenilo".

65 El término "alquilamino", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo

alquilo unido al resto molecular original a través de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden estar mono o dialquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.

5 El término "alquilideno", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que está unido el grupo alquenilo.

10 El término "alquiltio", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquiltioéter (R-S-) en donde el término alquilo es como se ha definido anteriormente y en donde el azufre puede estar simple o doblemente oxidado. Los ejemplos de radicales alquiltioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, *tert*-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfonilo y similares.

15 El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, dicho grupo alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho grupo alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido en dos posiciones, tal como etinileno (-C:::C-

20 -C=C-). Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".

25 Los términos "amido" y "carbamoilo", tal como se utilizan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe a continuación unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo, o viceversa. El término "C-amido", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -C(O)N(RR') con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos "R" designados específicamente enumerados. El término "N-amido", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo RC(O)N(R'), con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos "R" designados específicamente enumerados. El término "acilamino", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, abarca un grupo acilo unido al resto original a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino (CH₃C(O)NH-).

35 El término "amino", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Además, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

40 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos sistemas de anillos policíclicos están condensados entre sí. El término "arilo" abarca grupos aromáticos, tales como fenilo, naftilo, antraceno y fenantrilo.

45 El término "arilalquenilo" o "aralquenilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquenilo.

El término "arilalcoxi" o "aralcoxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi.

50 El término "arilalquilo" o "aralquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo.

El término "arilalquinilo" o "aralquinilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquinilo.

55 El término "arilalcanoilo" o "aralcanoilo" o "aroilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinamoilo y similares.

60 El término ariloxi como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un oxígeno.

Los términos "benzo" y "benz", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refieren al radical divalente C₆H₄= derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.

65 El término "carbamato" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico (-NHCOO-) que puede estar unido al resto molecular parental desde el extremo nitrógeno o ácido, y

que puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

El término "O-carbamilo", como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NR⁻, con R' y R" tal como se definen en el presente documento.

5 El término "N-carbamilo", como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NR⁻, con R y R tal como se definen en el presente documento.

10 El término "carbonilo", tal como se usa en el presente documento, cuando solo incluye formilo [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)-.

15 El término "carboxilo" o "carboxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)OH o el anión "carboxilato" correspondiente, tal como el que se encuentra en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo a-RC(O)O-, en donde R es tal como se define en el presente documento. Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos -C(O)OR donde R es como se define en el presente documento.

El término "ciano", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -CN.

20 El término "cicloalquilo", o, como alternativa, "carbociclo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en donde cada resto cíclico contiene de 3 a 12 miembros de anillo de átomos de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillos benzocondensado, que está sustituido opcionalmente como se define en el presente documento. En determinadas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico", tal como se utilizan en el presente documento, pretenden incluir ambos sistemas de anillos condensados, tal como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno así como el tipo multicíclico (multicéntrico) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ilustra en general con, biciclo[1.1.1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.

30 El término "éster", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que une dos restos unidos en átomos de carbono.

35 El término "éter", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxi que une dos restos unidos en átomos de carbono.

El término "halo", o "halógeno", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere al flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "haloalcoxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

45 El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado que se ha definido anteriormente en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno. Se abarcan específicamente los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, como un ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de radicales halo diferentes. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Haloalquilenos" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares.

50 El término "heteroalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a una cadena lineal o ramificada estable o combinaciones de las mismas, completamente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S y en donde los átomos de N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de N puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos pueden estar situados en cualquiera de las posiciones interiores del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

60 El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 miembros o un sistema anular condensado monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que al menos uno de los anillos condensados es aromático, que contiene al menos un átomo elegido entre N, O y S. En determinadas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En realizaciones adicionales, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En determinadas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos. El término también abarca grupos policíclicos condensados en donde los anillos heterocíclicos están condensados con anillos de arilo, en donde los

anillos de heteroarilo están fusionados con otros anillos de heteroarilo, en donde los anillos de heteroarilo están condensados con anillos de heterocicloalquilo o en donde los anillos de heteroarilo están condensados con anillos de cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos "heterocicloalquilo" y, de forma indistinta, "heterociclo" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, cada uno se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado (pero no aromático), que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en donde cada uno de dichos heteroátomos puede seleccionarse independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En determinadas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo. En otras realizaciones adicionales más, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" pretenden incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillos de nitrógeno terciario y sistemas de anillos carbocíclicos condensados y benzocondensados; adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas en los que un anillo heterociclo está condensado a un grupo arilo, como se define en el presente documento, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazol[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que esté específicamente prohibido.

El término "hidrazinilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace simple, es decir, -N-N-.

El término "hidroxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo.

El término "imino", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a =N-.

El término "iminohidroxi", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

La expresión "en la cadena principal" se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono que comienza en el punto de unión de un grupo a los compuestos de una cualquiera de las fórmulas divulgadas en el presente documento.

El término "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

El término "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

La expresión "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena lineal más larga de átomos elegidos independientemente entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término "inferior" tal como se usa en el presente documento, solo o en una combinación, cuando no se defina específicamente lo contrario, significa que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, ambos incluidos (es decir, alquilo C₁-C₆).

La expresión "arilo inferior" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido opcionalmente según lo dispuesto.

La expresión "heteroarilo inferior" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros del anillo, de los cuales entre uno y cuatro dichos miembros pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S o 2) heteroarilo bicíclico, en donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros de anillo, comprendiendo entre ellos de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre N, O y S.

- 5 El término "cicloalquilo inferior" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros del anillo (es decir, cicloalquilo C₃-C₆). Los cicloalquilos inferiores pueden estar insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 10 La expresión "heterocicloalquilo inferior", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre N, O y S (es decir, heterocicloalquilo C₃-C₆). Los ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden estar insaturados.
- 15 La expresión "amino inferior", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
- 20 El término "marcaptilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS, en donde R es tal como se define en el presente documento.
- El término "nitro", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.
- Los términos "oxi" u "oxa" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refieren a -O-.
- 25 El término "oxo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a =O.
- El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.
- 30 El término "perhaloalquilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de halógeno.
- Los términos "sulfonato" "ácido sulfónico", y "sulfónico", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y su anión dado que el ácido sulfónico se usa en la formación de sales.
- 35 El término "sulfanilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S-.
- El término "sulfinilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-.
- 40 El término "sulfonilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S(O)₂-.
- El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo RS(=O)₂NR' con R y R' como se define en el presente documento.
- 45 El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo -S(=O)₂NRR', con R y R tal como se definen en el presente documento.
- Los términos "tia" y "tio" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -S- o un éter en donde el oxígeno se reemplaza con azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, a saber, sulfinilo y sulfonilo, están incluidos en la definición de tia y tio.
- 50 El término "tio", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.
- El término "tiocarbonilo" tal como se usa en el presente documento, cuando solo incluye tioformilo -C(S)H y en combinación es un grupo -C(S)-.
- 55 El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo ROC(S)NR', con R y R como se definen en el presente documento.
- El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo -OC(S)NRR', con R y R como se definen en el presente documento.
- 60 El término "tiocianato" se refiere a un grupo -CNS.
- El término "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo X₃CS(O)₂NR- en donde X es un halógeno y R como se define en el presente documento.
- 65 El término "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo X₃CS(O)₂- donde X es un halógeno.
- El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X₃CO- donde X es un halógeno.

El término "sililo trisustituido", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos como se enumeran en el presente documento bajo la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares.

Cualquier definición del presente documento se puede usar junto con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquiera de tales definiciones es el que se une al resto precursor. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula original a través de un grupo amido, y el término alcoialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula original a través de un grupo alquilo.

Cuando un grupo se define como "nulo", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo precedente puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre los siguientes grupos o un conjunto de grupos particular indicado, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, HG, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Cuando sea estructuralmente viable, dos sustituyentes se pueden unir para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que consiste en de cero a tres heteroátomos, formando, por ejemplo, metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, -CH₂CH₃), totalmente sustituido (por ejemplo, -CF₂CF₃), monosustituido (por ejemplo, -CH₂CH₂F) o sustituido hasta un nivel en cualquier punto entre totalmente sustituido y monosustituido (por ejemplo, -CH₂CF₃). Cuando los sustituyentes se citan sin calificarlos con respecto a la sustitución, están abarcadas formas tanto sustituidas como no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", se prevé específicamente la forma sustituida. Además, pueden definirse según se necesite diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para un resto particular; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, normalmente inmediatamente después de la frase, "opcionalmente sustituido con".

El término R o el término R', que aparece solo y sin designación numérica, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un resto elegido entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Debe entenderse que dichos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. Si un grupo R tiene una designación numérica o no, cada grupo R, que incluye R, R' y Rⁿ donde n=(1, 2, 3, ...n), cada sustituyente y cada término deben entenderse como independientes entre sí en términos de selección de un grupo. Si alguna variable, sustituyente o término (por ejemplo, arilo, heterociclo, R, etc.) aparecen más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición cada vez que aparece es independiente de la definición en cualquier otro caso. Los expertos en la técnica reconocerán además que ciertos grupos pueden estar unidos a una molécula original o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquier extremo como está escrito. Por ejemplo, un grupo asimétrico tal como -C(O)N(R)- puede unirse al resto original en el carbono o en el nitrógeno.

Existen centros asimétricos en los compuestos descritos en el presente documento. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la divulgación abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los d-isómeros y l-isómeros, y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o se pueden producir y resolver mediante técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente divulgación incluye todos los isómeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. Además, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautómeros son proporcionados por la presente divulgación. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

El término "enlace" se refiere a un enlace covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple a menos que se especifique otra cosa. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un

enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

El término "enfermedad", como se usa en el presente documento, pretende que sea generalmente sinónimo, y se utilice de forma intercambiable con, los términos "trastorno", "síndrome", y "afección" (como en afección médica), en que todos reflejan una afección anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que altera el funcionamiento normal, se manifiesta normalmente por signos y síntomas distintivos, y hace que el ser humano o el animal tengan una duración o calidad de vida reducida.

La expresión "enfermedad mieloide", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir enfermedades que pueden clasificarse bajo el término neoplasia mieloproliferativa.

La expresión "neoplasia mieloproliferativa" (NMP) se refiere a los cánceres de la sangre que se producen cuando el cuerpo produce demasiados glóbulos blancos o rojos o plaquetas como consecuencia de mutaciones somáticas que activan las vías de señalización hormonal que controlan la producción de estos tipos de células sanguíneas. Son "enfermedades clonales de las células madre hematopoyéticas" dado que las células neoplásicas surgen de un único clon mutante surgido de células de la médula ósea (Campregher *et al.* Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(2): 150-5). Las NMP incluyen policitemia vera (PV), mielofibrosis, incluida la mielofibrosis primaria (MFP, incluyendo, en determinadas realizaciones, tanto la etapa prefibrótica/temprana como la etapa fibrótica manifiesta) y mielofibrosis post-PV/TE (PPV-MF y PET-MF), trombocitemia esencial (TE), leucemia neutrófila crónica (LNC), leucemia eosinofílica crónica, no especificado de otra manera (LEC-NOS) y leucemia mieloide crónica (LMC), así como otras NMP no clasificables. Para una discusión más detallada sobre las NMP y las neoplasias mieloides relacionadas y la leucemia aguda, así como los criterios diagnósticos de PV, TE, MFP y otras NMP, véase Arber *et al.* "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia", Blood 2016, 127(20):2391-2405. Para una discusión exhaustiva sobre los criterios de diagnóstico y respuesta a la mielofibrosis, véase Tefferi A *et al.*, "Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report," Blood, 122(8): 1395-98 (2013).

La expresión "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Dicha administración incluye la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de principios activos o en múltiples, cápsulas separadas para cada principio activo. Adicionalmente, dicha administración también incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos para tratar las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

"Inhibidor de KDM1A" se utiliza en el presente documento para referirse a un compuesto que exhibe una CI_{50} con respecto a la actividad de KDM1A de no más de aproximadamente 100 μ M y más típicamente no más de aproximadamente 50 μ M, como se mide en el ensayo de inhibición de KDM1A descrito generalmente en el presente documento. " CI_{50} " es la concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (por ejemplo, KDM1A) a la mitad del nivel máximo. Se ha descubierto que determinados compuestos divulgados en el presente documento presentan inhibición contra KDM1A. En determinadas realizaciones, los compuestos exhibirán una CI_{50} con respecto a KDM1A de no más de aproximadamente 10 μ M; en realizaciones adicionales, los compuestos exhibirán una CI_{50} con respecto a KDM1A de no más de aproximadamente 200 nM; en otras realizaciones adicionales, los compuestos exhibirán una CI_{50} con respecto a KDM1A de no más de aproximadamente 50 nM; en otras realizaciones adicionales, los compuestos exhibirán una CI_{50} con respecto a KDM1A de no más de aproximadamente 10 nM; en otras realizaciones adicionales, los compuestos exhibirán una CI_{50} con respecto a KDM1A de no más de aproximadamente 2 nM, como se mide en el ensayo de KDM1A descrito en el presente documento.

La expresión "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de principios activos utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno o en el efecto de un criterio de valoración clínico.

La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación y respuesta alérgica, son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso previsto.

Como se usa en el presente documento, la referencia al "tratamiento" de un paciente pretende incluir la profilaxis. El tratamiento también puede ser de naturaleza preventiva, es decir, puede incluir la prevención de enfermedades. La prevención de una enfermedad puede implicar una protección completa contra la enfermedad, por ejemplo como en el caso de la prevención de una infección con un patógeno, o puede implicar la prevención de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la prevención de una enfermedad no puede significar la exclusión completa de cualquier efecto relacionado con la enfermedad en cualquier nivel, sino que puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad a un nivel clínicamente significativo o detectable. La prevención de enfermedades también puede significar la prevención de la progresión de una enfermedad a una etapa posterior de la enfermedad.

El término "paciente" es, en general, sinónimo del término "sujeto", e incluye todos los mamíferos, incluidos los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, ganado tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

5 El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se vuelve más activo *in vivo*. Determinados compuestos divulgados en el presente documento también pueden existir como profármacos, como se describe en Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son formas
10 estructuralmente modificadas del compuesto que sufren fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Además, los profármacos se pueden convertir en el compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son, a menudo, útiles ya que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el
15 compuesto o fármaco original. Estos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral, aunque el fármaco original no lo esté. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. En la técnica se conocen una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como aquellos que dependen de la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente a ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados peptídicos de un compuesto.

Sales

25 Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente divulgación incluye compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, incluyendo sales de adición de ácidos. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Normalmente, dichas sales de adición de ácidos serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión.
30 También se pueden formar sales de adición de bases y ser farmacéuticamente aceptables. Para un análisis más completa de la preparación y selección de las sales, véase Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

La expresión "sal terapéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, representa sales o formas
35 zwitteriónicas de los compuestos divulgados en el presente documento que son solubles en agua o aceite o dispersables y terapéuticamente aceptables como se define en el presente documento. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, givalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato,
45 bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos divulgados en el presente documento pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Las sales también se pueden formar mediante
50 coordinación de los compuestos con un ion de metal alcalino o alcalinotérreo. Por ende, la presente divulgación contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos divulgados en el presente documento, y similares.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amonio o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales terapéuticamente aceptables incluyen los cationes de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina,
60 dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y *N,N'*-dibenciletidiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

65 Formulaciones

Aunque puede ser posible que los compuestos de la presente divulgación se administren como el producto químico impuro, es también posible presentarlos como una formulación farmacéutica. En consecuencia, en el presente documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos divulgados en el presente documento, o una o más sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. El transportador o transportadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatible con los ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se puede usar cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos según sea adecuado y como se entienda en la técnica. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Normalmente, estos métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente divulgación o una sal, éster, amida, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("principio activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos descritos en el presente documento adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas, una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida, tal como polvo o granulados, mezclados opcionalmente con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo desde el mismo. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Adicionalmente, pueden añadirse estabilizantes. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar distintas combinaciones de dosis de compuestos activos.

Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección intravenosa rápida o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales y pueden almacenarse en forma de polvo o en estado liofilizado, requiriendo únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril sin pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas (oleosas) para inyección de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos

5 adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carmelosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

10 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

15 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el principio activo en una base saborizada, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

20 Los compuestos pueden formularse también en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales, tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

25 Ciertos compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en el presente documento externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

30 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas y gotas adecuadas para administración al ojo, el oído o la nariz. El principio activo para administración tópica puede comprender, por ejemplo, del 0,001 % al 10 % p/p (en peso) de la formulación. En determinadas realizaciones, el principio activo puede comprender hasta un 10 % p/p. En otras realizaciones, puede comprender menos del 5 % p/p. En determinadas realizaciones, el principio activo puede comprender del 2 % p/p al 5 % p/p. En otras realizaciones, puede comprender del 0,1 % al 1 % p/p de la formulación.

35 Para la administración por inhalación, los compuestos pueden administrarse de forma conveniente a partir de un insuflador, envases presurizados de nebulizadores u otros medios convenientes de administración de un pulverizador de aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar la cantidad medida. Como alternativa, para la administración mediante inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la divulgación pueden adoptar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en una forma farmacéutica unitaria, en, por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o envases blíster, a partir de los cuales el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Las formulaciones de administración unitaria preferidas son aquellas que contienen una cantidad eficaz, tal como se indican en el presente documento a continuación, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

50 Debería entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

55 Los compuestos se pueden administrar por vía oral o mediante inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que son eficaces a dicha dosificación o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, generalmente alrededor de 10 mg a 200 mg.

60 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración.

65 Los compuestos se pueden administrar en varios modos, por ejemplo, por vía oral, tópica, o por inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico a cargo. El nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, las dietas, el tiempo de

administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se está tratando y la gravedad del trastorno que se está tratando. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.

5 Combinaciones y terapias combinadas

En determinados casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento (o una sal, éster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con otro agente terapéutico. Solamente a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentado por un paciente al recibir uno de los compuestos del presente documento es inflamación, entonces puede ser apropiado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial. Como alternativa, solo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento se puede mejorar mediante la administración de un adyuvante (es decir, el propio adyuvante tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero junto con otro agente terapéutico, aumenta el beneficio terapéutico global para el paciente). Incluso existe la posibilidad de que dos compuestos, uno de los compuestos descritos en el presente documento y un segundo compuesto pueden lograr juntos el efecto terapéutico deseado que ninguno de los dos podría lograr por sí solo. Como alternativa, solo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentar al administrar uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. Solamente a modo de ejemplo, en un tratamiento para la leucemia mielógena aguda o la anemia de células falciformes que implica la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento, puede resultar un mayor beneficio terapéutico proporcionando también al paciente otro agente terapéutico para la anemia de células falciformes o para la leucemia mielógena aguda. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente una suma de los dos agentes terapéuticos o los dos agentes pueden tener efectos terapéuticos sinérgicos en un paciente.

La terapia de combinación efectiva se puede lograr con una composición única o una formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en donde una composición incluye un compuesto de la presente divulgación y la otra incluye el o los segundos agentes. Como alternativa, la terapia puede preceder o seguir el tratamiento del otro agente por intervalos que van desde minutos a meses. La administración de los compuestos de la presente divulgación a un paciente seguirá los protocolos generales para la administración de sustancias farmacéuticas, teniendo en cuenta la toxicidad, caso de haberla, del fármaco. Se espera que los ciclos de tratamiento se repitan según sea necesario.

Los ejemplos específicos no limitantes de posibles terapias combinadas incluyen el uso de determinados compuestos de la invención con los siguientes agentes y clases de agentes: agentes que inhiben las ADN metiltransferasas tales como decitabina o 5'-azacitadina; agentes que inhiben la actividad de las histonas desacetilasas, histonas desumoiilasas, histonas desubiquitinasas o histonas fosfatasas tales como hidroxurea; ARN antisentido que podrían inhibir la expresión de otros componentes del complejo proteico unidos al sitio DR en el promotor de gamma globina; agentes que inhiben la acción de Klf1 o la expresión de *KLF1*; agentes que inhiben la acción de Bcl11a o la expresión de *BCL11A*; y agentes que inhiben la progresión del ciclo celular tal como hidroxurea, ara-C o daunorrubicina; agentes que inducen la diferenciación en células leucémicas tales como el ácido todo trans-retinoico (ATRA).

La inhibición de la actividad de KDM1A (LSD1) por sí sola puede ser una terapia suficiente para el tratamiento de algunas enfermedades; para otras tales como cáncer, las terapias combinadas suelen ser aditivas o sinérgicas en sus efectos terapéuticos y pueden incluso ser necesarias para lograr el beneficio clínico completo deseado. Existe evidencia científica específica para racionalizar la combinación de un inhibidor de KDM1A con ácido todo-trans retinoico (ATRA), trióxido de arsénico, inhibidores de ADN metiltransferasas tales como 5'-azacitidina o 5'-aza 2'-desoxicitidina, inhibidores de la señalización de NFκB tales como sulindac o agentes antineoplásicos convencionales tales como antraciclina o análogos de nucleósidos tales como arabinósido de citosina. De mismo modo, agentes que inducen la entrada de células madre leucémicas en el ciclo celular (G-CSF, GM-CSF, factor de células madre, trombopoyetina (TPO)) o agentes que niegan el papel que desempeñan las citoquinas (TPO, CCL3(MIP-1)) en la remodelación del nicho de las células madre cancerosas pueden ser útiles como parte de una combinación que incluya un inhibidor de LSD1.

Los ejemplos específicos no limitantes de posibles terapias combinadas incluyen el uso de determinados compuestos de la invención con fármacos contra el cáncer (quimioterapéuticos). Las clases de fármacos contra el cáncer incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, antimitóticos, inhibidores del punto de control, alcaloides y terpenoides vegetales, inhibidores de la topoisomerasa, antibióticos citotóxicos, inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la angiogénesis, antiesteroides y antiandrógenos, inhibidores de mTOR, inhibidores de la tirosina quinasa y otros.

Para su uso en cáncer y enfermedades neoplásicas, se puede usar de manera óptima un inhibidor de CBP/P300 junto con uno o más de los siguientes ejemplos no limitantes de agentes contra el cáncer:

- 65 (1) agentes alquilantes, incluyendo, pero sin limitación, carmustina, clorambucilo (LEUKERAN), cisplatino

(PLATIN), carboplatino (PARAPLATIN), oxaliplatino (ELOXATIN), estreptozocina (ZANOSAR), busulfano (MYLERAN), dacarbazina, ifosfamida, lomustina (CCNU), melfalán (ALKERAN), procarbazona (MATULAN), temozolomida (TEMODAR), tiotepa y ciclofosfamida (ENDOXAN);

(2) antimetabolitos, incluyendo, sin limitaciones, cladribina (LEUSTATIN), mercaptopurina (PURINETHOL), tioguanina, pentostatina (NIPENT), arabinósido de citosina (citarabina, ARA-C), gemcitabina (GEMZAR), fluorouracilo (5-FU, CARAC), capecitabina (XELODA), leucovorina (FUSILEV), metotrexato (RHEUMATREX), raltitrexed;

(3) antimitóticos, que a menudo son alcaloides y terpenoides vegetales, o derivados de los mismos, incluidos, entre otros, taxanos como docetaxel (TAXITERE) y paclitaxel (ABRAXANE, TAXOL); alcaloides de la vinca tales como vincristina (ONCOVIN), vinblastina, vindesina y vinorelbina (NAVELBINE);

(4) Inhibidores de puntos de control, tales como los anticuerpos anti-PD-1 o PD-L1 pembrolizumab (KEYTRUDA), nivolumab (OPDIVO), MEDI4736 y MPDL3280A; anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab (YERVOY); y aquellos que se dirigen a LAG3 (proteína del gen 3 de activación de linfocitos), KIR (receptor de tipo inmunoglobulina de linfocitos citolíticos), 4-1BB (miembro 9 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral), TIM3 (inmunoglobulina de linfocitos T y dominio de mucina que contiene-3) y OX40 (miembro 4 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral);

(5) inhibidores de la topoisomerasa, incluyendo, pero sin limitación, camptotecina (CTP), irinotecán (CAMPTOSAR), topotecán (HYCAMTIN), tenipósido (VUMON) y etopósido (EPOSIN);

(6) antibióticos citotóxicos, incluyendo, aunque sin limitación, actinomicina D (dactinomicina, COSMEGEN), bleomicina (BLENOXANE), doxorubicina (ADRIAMYCIN), daunorrubicina (CERUBIDINE), epirubicina (ELLENC), fludarabina (FLUDARA), idarrubicina, mitomicina (MITOSOL), mitoxantrona (NOVANTRONE), plicamicina;

(7) inhibidores de la aromatasas, incluyendo, pero sin limitación, aminoglutetimida, anastrozol (ARIMIDEX), letrozol (FEMARA), vorozol (RIVIZOR), exemestano (AROMASIN);

(8) inhibidores de la angiogénesis, incluyendo, pero sin limitación, genisteína, sunitinib (SUTENT) y bevacizumab (AVASTIN);

(9) antiesteroides y antiandrógenos, tales como aminoglutetimida (CYTADREN), bicalutamida (CASODEX), ciproterona, flutamida (EULEXIN), nilutamida (NILANDRON);

(10) inhibidores de tirosina cinasa, incluyendo, pero sin limitaciones, imatinib (GLEEVEC), erlotinib (TARCEVA), lapatinib (TYKERB), sorafenib (NEXAVAR) y axitinib (INLYTA);

(11) inhibidores de mTOR, tales como everolimus, temsirolimus (TORISEL) y sirolimus;

(12) anticuerpos monoclonales, tales como trastuzumab (HERCEPTIN) y rituximab (RITUXAN);

(13) otros agentes, tales como amsacrina; vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (B-C-G); busrelina (ETILAMIDA); cloroquina (ARALEN); clodronato, pamidronato y otros bisfosfonatos; colchicina; demetioxiviridina; dicloroacetato; estramustina; filgrastim (NEUPOGEN); fludrocortisona (FLORINEF); goserelina (ZOLADEX); interferón; leucovorina; leuprolida (LUPRON); levamisol; lonidamina; mesna; metformina; mitotán (o,p'-DDD, LYSODREN); nocodazol; octreotida (SANDOSTATIN); perifosina; porfímero (particularmente en combinación con foto y radioterapia); suramina; tamoxifeno; dicloruro de titanoceno; tretinoína; esteroides anabólicos, tales como fluoximesterona (HALOTESTIN); estrógenos, tales como estradiol, dietilestilbestrol (DES) y dienestrol; progestinas tales como acetato de medroxiprogesterona (MPA) y megestrol; y testosterona.

Por lo tanto, en otro aspecto, ciertas realizaciones proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por KDM1A en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto divulgado en el presente documento eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado, determinadas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en este documento en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por KDM1A.

Enfermedades específicas que serán tratadas por los compuestos, composiciones y métodos desvelados en el presente documento incluyen cáncer, enfermedades mieloides y enfermedades inflamatorias.

Los cánceres específicos que pueden tratarse ventajosamente con los compuestos divulgados en el presente documento incluyen sarcoma de Ewing, mieloma múltiple, leucemia de linfocitos T, tumor de Wilm, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cabeza/cuello, cáncer de colon y cáncer de ovarios.

Las enfermedades mieloides específicas que pueden tratarse ventajosamente con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen mielofibrosis, policitemia vera, trombocitopenia esencial, síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC).

Las enfermedades inflamatorias específicas que pueden tratarse ventajosamente con los compuestos divulgados en el presente documento incluyen, sin limitación: artritis, incluidos subtipos y afecciones relacionadas tales como artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artrosis, lupus eritematoso sistémico, la artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica y artritis piógena; osteoporosis, la tendinitis, bursitis y otros trastornos óseos y articulares relacionados; afecciones gastrointestinales tales como

esofagitis por reflujo, diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, inflamación aguda y crónica del páncreas; inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones virales y fibrosis quística; afecciones relacionadas con la piel, tal como psoriasis, eccema, quemaduras, quemadura solar, dermatitis (tal como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y dermatitis alérgica) y urticaria; pancreatitis, hepatitis, prurito y vitíligo. Adicionalmente, los compuestos de la invención también son útiles en pacientes trasplantados de órganos, ya sea solos o en combinación con inmunomoduladores convencionales.

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden usar en el tratamiento de enfermedades en las que un aumento en la transcripción mediante la manipulación de factores reguladores epigenéticos, tal como la inhibición de KDM1A, sería beneficioso para el paciente. Esto se aplica a enfermedades que incluyen, entre otras, mutaciones de pérdida de función, mutaciones que resultan en haploinsuficiencia, deleciones y duplicaciones de material genético o mecanismos reguladores epigenéticos han alterado el patrón de expresión normal de un gen o genes que tiene el efecto de alterar la dosis de un producto o productos génicos. Tales enfermedades pueden incluir enfermedades tanto adquiridas como hereditarias en las que la expresión de, por ejemplo, citocinas que afectan a la función inmunitaria, está alterada, el retraso mental ligado al cromosoma X y otras formas de función cognitiva o motora comprometida, como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson, ya sean formas adquiridas o hereditarias, trastornos lipídicos tales como niveles elevados de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad o triglicéridos, diabetes de tipo uno y de tipo dos, y enfermedades genéticas mendelianas.

Otros trastornos o afecciones que pueden tratarse ventajosamente con los compuestos divulgados en el presente documento incluyen inflamación y afecciones inflamatorias. Las afecciones inflamatorias incluyen, sin limitación: artritis, incluidos subtipos y afecciones relacionadas tales como artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artrosis, lupus eritematoso sistémico, la artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica y artritis piógena; osteoporosis, la tendinitis, bursitis y otros trastornos óseos y articulares relacionados; afecciones gastrointestinales tales como esofagitis por reflujo, diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, inflamación aguda y crónica del páncreas; inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones virales y fibrosis quística; afecciones relacionadas con la piel, tal como psoriasis, eccema, quemaduras, quemadura solar, dermatitis (tal como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y dermatitis alérgica) y urticaria; pancreatitis, hepatitis, prurito y vitíligo. Adicionalmente, los compuestos de la invención también son útiles en pacientes trasplantados de órganos, ya sea solos o en combinación con inmunomoduladores convencionales.

Los trastornos autoinmunitarios pueden mejorarse mediante el tratamiento con compuestos divulgados en el presente documento. Los trastornos autoinmunitarios incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dermatitis, dermatomiositis, diabetes *mellitus* de tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, Síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalomielititis autoinmunitaria, enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerosis múltiple (EM), miastenia grave, narcolepsia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), vasculitis y granulomatosis de Wegener.

Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles para el tratamiento de lesiones de órganos y tejidos asociadas con quemaduras graves, sepsis, traumatismo, heridas e hipotensión inducida por hemorragia o reanimación, y también en enfermedades tales como enfermedades vasculares, dolores de cabeza de tipo migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes de tipo I, enfermedad de la unión neuromuscular, incluida miastenia gravis, enfermedad de la sustancia blanca, incluida esclerosis múltiple, sarcoidosis, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, periodontitis, hinchazón que aparece después de una lesión, isquemias, incluida isquemia miocárdica, isquemia cardiovascular e isquemia secundaria a paro cardíaco y similares.

Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos del sistema nervioso. Los trastornos del sistema nervioso central en los que la inhibición de KDM1A es útil incluyen demencias corticales, incluida enfermedad de Alzheimer, daños en el sistema nervioso central como resultado de un accidente cerebrovascular, isquemias, incluidas isquemia cerebral (tanto isquemia focal, accidente cerebrovascular trombótico e isquemia global (por ejemplo, secundaria a paro cardíaco), y traumatismos. Los trastornos neurodegenerativos en los que la inhibición de KDM1A es útil incluyen la degeneración nerviosa o necrosis nerviosa en trastornos tales como hipoxia, hipoglucemia, epilepsia y en casos de traumatismo del sistema nervioso central (SNC) (como lesiones de la médula espinal y de la cabeza), convulsiones y toxicidad inducidas por oxígeno hiperbárico, demencia, por ejemplo, demencia presenil y demencia relacionada con el SIDA, caquexia, corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Korsakoff, trastornos cognitivos relacionados con un trastorno de los vasos cerebrales, hipersensibilidad, trastornos del sueño, esquizofrenia, depresión, depresión u otros síntomas asociados con el síndrome premenstrual (SPM) y ansiedad.

Otros trastornos o afecciones más tratados ventajosamente por los compuestos divulgados en el presente documento incluyen la prevención o el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente cáncer, ya sea solos o en

- combinación con atención de referencia, especialmente aquellos agentes cuyo objetivo es el crecimiento tumoral mediante el restablecimiento de genes supresores de tumores en las células malignas. Las neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas que pueden tratarse o prevenirse incluyen, entre otras, mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas y trastornos hematopoyéticos proliferativos y neoplásicos, incluidos síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia mielógena crónica (LMC), linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (de grado bajo, intermedio y alto), así como tumores sólidos y neoplasias malignas del cerebro, cabeza y cuello, mama, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón no microcítico), tracto reproductivo, tracto digestivo superior, páncreas, hígado, sistema renal, vejiga, próstata y colorrectal. Los presentes compuestos y métodos también se pueden usar para tratar la fibrosis, tal como el que ocurre con radioterapia. Los presentes compuestos y métodos se pueden usar para tratar sujetos que tienen o previenen la progresión de pólipos adenomatosos, incluidos aquellos con poliposis adenomatosa familiar (PAF) o sarcoidosis. Los trastornos proliferativos no cancerosos incluyen además psoriasis, eccema y dermatitis.
- 15 Los presentes compuestos también se pueden usar en coterapias, parcial o completamente, en lugar de otras terapias antiinflamatorias convencionales, tal como junto con esteroides, AINE, inhibidores selectivos de la COX-2, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB₄ e inhibidores de LTA₄ hidrolasa. Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden usar para prevenir el daño tisular cuando se combinan terapéuticamente con agentes antibacterianos o antivirales.
- 20 Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos. KDM1A, utilizando flavina adenosina dinucleótido (FAD) como cofactor, regula epigenéticamente los genes de gasto de energía en los adipocitos dependiendo de la disponibilidad celular de FAD. Además, la pérdida de la función de KDM1A induce una serie de reguladores del gasto de energía y del metabolismo mitocondrial, lo que da como resultado la activación de la respiración mitocondrial. Asimismo, en los tejidos adiposos de ratones alimentados con una dieta rica en grasas, se reduce la expresión de los genes diana de KDM1A.
- 25 El síndrome metabólico (también conocido como síndrome metabólico X) se caracteriza por tener al menos tres de los siguientes síntomas: resistencia a la insulina; grasa abdominal, en los varones esto se define como una cintura de 101,6 cm (40 pulgadas) o más, en mujeres de 88,9 cm (35 pulgadas) o más; niveles altos de azúcar en sangre, al menos 110 miligramos por decilitro (mg/dl) después del ayuno; niveles altos de triglicéridos, al menos 150 mg/dl en el torrente sanguíneo; niveles bajos de HDL, menos de 40 mg/dl; estado protrombótico (por ejemplo, nivel alto de fibrinógeno o inhibidor del activador del plasminógeno en la sangre); o presión arterial de 130/85 mmHg o superior. Se ha descubierto una conexión entre el síndrome metabólico y otras afecciones tales como obesidad, hipertensión y niveles altos de colesterol LDL, todos los cuales son factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se ha demostrado un mayor vínculo entre el síndrome metabólico y la aterosclerosis. Las personas con síndrome metabólico también son más propensas a desarrollar diabetes tipo 2, así como SOP (síndrome de ovario poliquístico) en mujeres y cáncer de próstata en varones.
- 40 Como se ha descrito anteriormente, la resistencia a la insulina se puede manifestar de varias maneras, incluyendo diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2 es la afección más obviamente relacionada con la resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia compensatoria ayuda a mantener niveles normales de glucosa a menudo durante décadas antes de que se desarrolle una diabetes manifiesta. Finalmente, las células beta del páncreas son incapaces de superar la resistencia a la insulina mediante hipersecreción. Los niveles de glucosa aumentan y se puede hacer un diagnóstico de diabetes. Los pacientes con diabetes tipo 2 permanecen hiperinsulinémicos hasta que se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad. Como se ha descrito anteriormente, la resistencia a la insulina también puede correlacionarse con la hipertensión. La mitad de los pacientes con hipertensión esencial son resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos, y existe evidencia de que la presión arterial está relacionada con el grado de resistencia a la insulina. La hiperlipidemia, asimismo, se asocia a la resistencia a la insulina. El perfil lipídico de los pacientes con diabetes tipo 2 incluye niveles séricos elevados de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triglicéridos y, en ocasiones, niveles disminuidos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se ha observado resistencia a la insulina en personas con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los niveles de insulina también se han relacionado con la síntesis de VLDL y los niveles de triglicéridos en plasma.
- 50 Las enfermedades metabólicas específicas y los síntomas que deben tratarse con los compuestos, composiciones y métodos divulgados en el presente documento son aquellos mediados al menos en parte por KDM1A. En consecuencia, en el presente documento se divulgan métodos: para tratar la resistencia a la insulina en un sujeto; para reducir la acumulación de glucógeno en un sujeto; para elevar los niveles de HDL o HDLc, reducir los de LDL o el LDLc, cambiar el tamaño de las partículas de LDL desde LDL pequeñas y densas a LDL normales, reducir los niveles de VLDL, reducir los niveles de triglicéridos o inhibir la absorción de colesterol en un sujeto; para reducir la resistencia a la insulina, mejorar la utilización de glucosa o reducir la presión arterial en un sujeto; para reducir la grasa visceral en un sujeto; para reducir las transaminasas séricas en un sujeto; para inducir la respiración mitocondrial en un sujeto; o para tratar enfermedades; comprendiendo todos la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesita. En realizaciones adicionales, la enfermedad a tratar puede ser una enfermedad metabólica. En una realización adicional, la enfermedad inflamatoria puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: obesidad, diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2,
- 65

hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico X, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y esteatosis hepática. En otras realizaciones, la enfermedad que se va a tratar puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: enfermedades cardiovasculares, incluidas enfermedades vasculares, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad de los vasos periféricos. En las realizaciones preferidas, los métodos anteriores no dan como resultado la inducción o el mantenimiento de un estado de hipoglucemia.

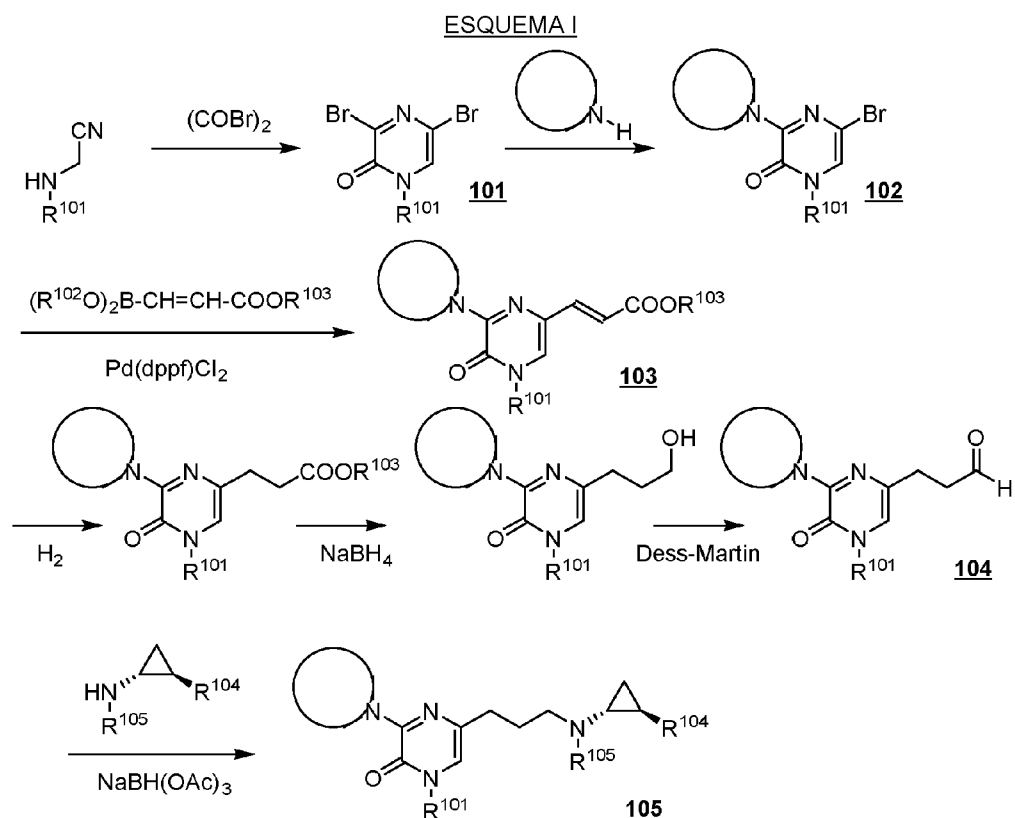
Además de ser útiles para el tratamiento en humanos, ciertos compuestos y formulaciones descritos en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Lista de abreviaturas

15 ACN = MeCN = CH₃CN = acetonitrilo; Boc = *tert*-butiloxicarbonilo; BPin = 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo; Br₂ = bromo; Bu = n-butilo; t-Bu = *tert*-butilo = 2,2-dimetiletilo; °C = centígrados; Cbz = carboxibencilo; CDCl₃ = cloroformo deuterado; CD₃CN = acetonitrilo deuterado; DBN = 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno; DBU = 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno; DCM = CH₂Cl₂ = diclorometano; DDTT = 3-((dimetilaminometilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona; DIPEA = iPr₂NEt = diisopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMEDA = *N,N'*-dimetiletilendiamina; DMF = dimetilformamida; DMF-d₇ = dimetilformamida-d₇; DMSO = dimetilsulfóxido; DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido-d₆; DMTr = dimetoxitritilo = (4-metoxifenilo)₂(fenil)metilo; D₂O = agua deuterada; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EA = EtOAc = acetato de etilo; ES+ = ionización positiva por electropulverización; ES- = ionización negativa por electropulverización; Et = etilo; EtOH = etanol; h = hora; H = hidrógeno; HCl = cloruro de hidrógeno; HCO₂NH₄ = formiato amónico; H₂O = agua; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, también conocida como cromatografía líquida preparativa de alta resolución; int. = intermedio; iPr = isopropilo = 2-propilo; IPA = iPrOH = isopropanol = 2-propanol; M = molar; mCPBA = ácido m-cloroperoxibenzoico; MeOH = metanol; MHz = Megahercio; ml = mililitro; min = minuto; MS = espectrometría de masas; MsCl = cloruro de metanosulfonilo; MW = microondas; N₂ = nitrógeno; NH₃ = amoniaco; NH₄OH = hidróxido de amonio; NMP = *N*-Metil-2-pirrolidona; RMN ¹H = resonancia magnética nuclear de protones; RMN ³¹P = resonancia magnética nuclear de fósforo; PBS = solución salina tamponada con fosfato; PE = éter de petróleo; Pin = pinacol = 2,3-dimetilbutano-2,3-diol; Pin₂B₂ = 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano); Piv = pivaloilo = (CH₃)₃CC(=O)-; HPLC prep. = cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento, también conocida como cromatografía líquida preparativa de alta resolución; TA = temperatura ambiente; NaOH = hidróxido sódico; Pd(dppf)Cl₂ = Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II); RuPhos = dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina; THF = tetrahidrofurano; Py = piridina; SFC = cromatografía de fluidos supercríticos; TBSCl = cloruro de *tert*-butildimetilsililo; TEA = trietilamina; TEAB = bicarbonato de tetraetilamonio; TfOH = ácido trifluorometanosulfónico; TMSCl = cloruro de trimetilsililo; TFA = ácido trifluoroacético; K₂CO₃ = carbonato potásico; µl = ul = microlitro.

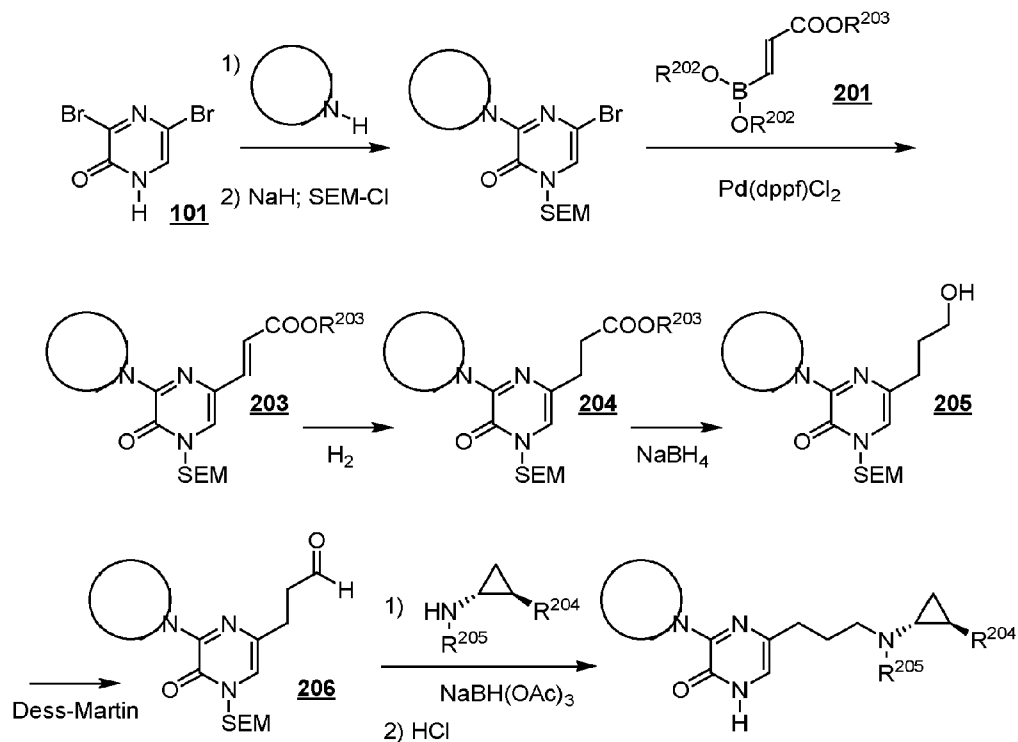
Métodos generales de síntesis para preparar compuestos

40 Los siguientes esquemas se pueden utilizar para practicar la presente divulgación.



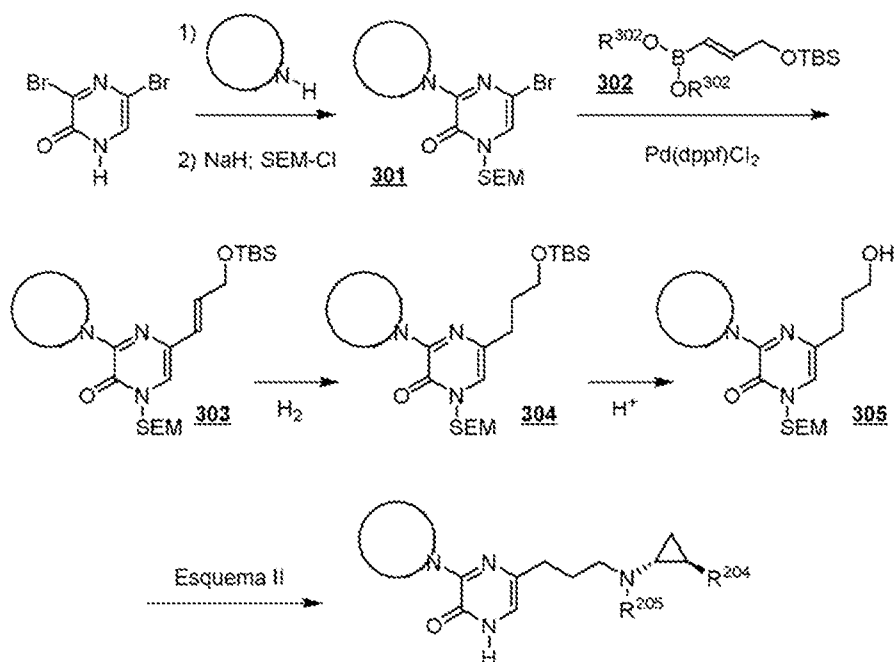
- 5 Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento sintético general establecido en el Esquema I. Se hace reaccionar un aminoacetonitrilo apropiadamente sustituido con bromuro de oxalilo para construir una pirazinona **101**. La sustitución nucleofílica con una amina cíclica proporciona pirazinona selectivamente monosustituida **102**. La cadena lateral se incorpora mediante un acoplamiento mediado por Pd(II) con un reactivo de vinilboronato funcionalizado para dar pirazinona doblemente sustituida. **103**. Una serie de etapas de reducción y oxidación produce aldehído **104**, que se acopla con una ciclopropilamina sustituida en
- 10 condiciones de aminación reductora para dar **105**.

ESQUEMA II



- 5 Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento de síntesis general establecido en el Esquema II. La sustitución nucleofílica de la dibromopirazinona que se muestra con una amina cíclica introduce el primer sustituyente. El acoplamiento mediado por Pd (II) con boronato de vinilo **202** introduce la cadena lateral. El compuesto resultante **203** se convierte en aldehído **206** a través de una secuencia de tres etapas que consiste en hidrogenación, reducción de hidruro y oxidación de Dess-Martin. El aldehído **206** se acopla con una ciclopropilamina sustituida en condiciones de aminación reductora. Finalmente, el grupo SEM se elimina en condiciones ácidas.
- 10

ESQUEMA III



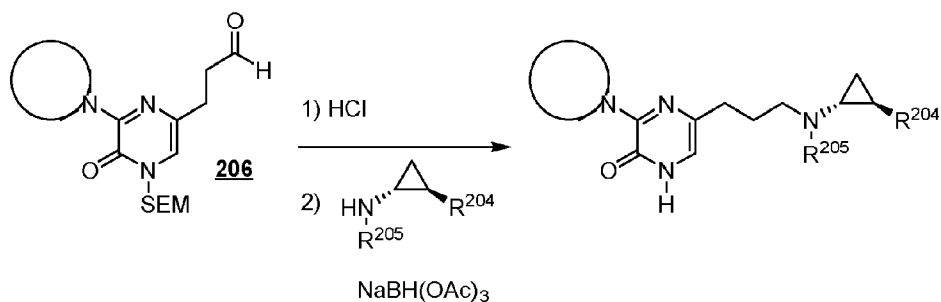
15

Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento

de síntesis general establecido en el Esquema III. La sustitución nucleofílica de la dibromopirazinona que se muestra con una amina cíclica introduce el primer sustituyente. El acoplamiento mediado por Pd (II) con boronato de vinilo **302** introduce la cadena lateral. El compuesto resultante **303** se convierte en aldehído **305** mediante una secuencia de dos etapas que consiste en hidrogenación y desprotección con éter de sililo. La conversión de **305** hasta el producto deseado se logra como se describe para el Esquema II.

5

Esquema IV

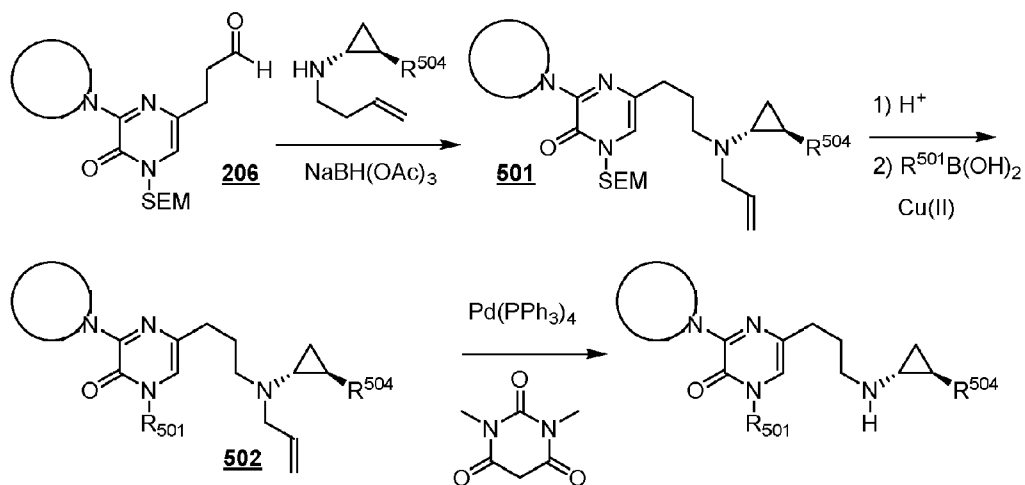


10

Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento de síntesis general establecido en el Esquema IV. El aldehído **206**, preparado con los métodos del Esquema II o el Esquema III o usando otros métodos disponibles en la técnica, se hace reaccionar con ácido para eliminar el grupo SEM. A continuación, el material resultante se acopla con una ciclopropilamina sustituida en condiciones de aminación reductora.

15

ESQUEMA V

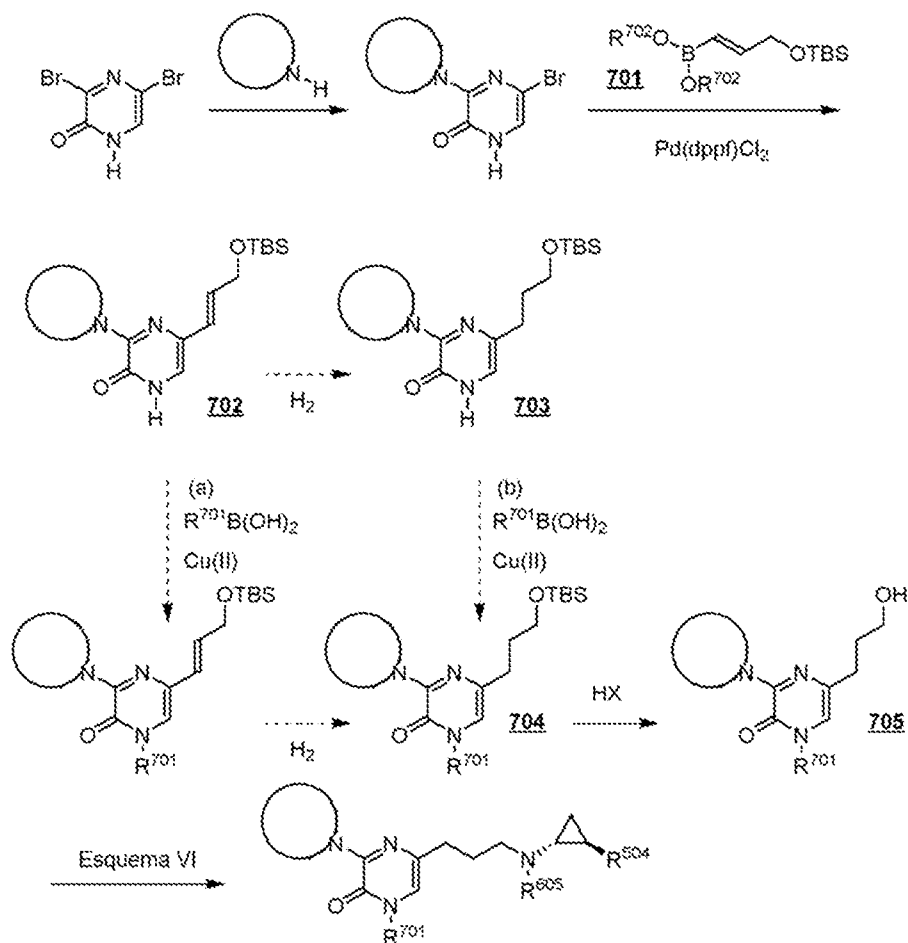


20

Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento de síntesis general establecido en el Esquema V. El aldehído **206**, preparado con los métodos del Esquema II o el Esquema III o usando otros métodos disponibles en la técnica, se acopla después con una alilciclopropilamina en condiciones de aminación reductora. El producto de amina **501** se hace reaccionar con ácido para eliminar el grupo SEM y luego se acopla con un éster borónico adecuado en presencia de Cu (II) para dar **502**. La síntesis se completa mediante la eliminación del grupo alilo con catalizador de Pd(II).

25

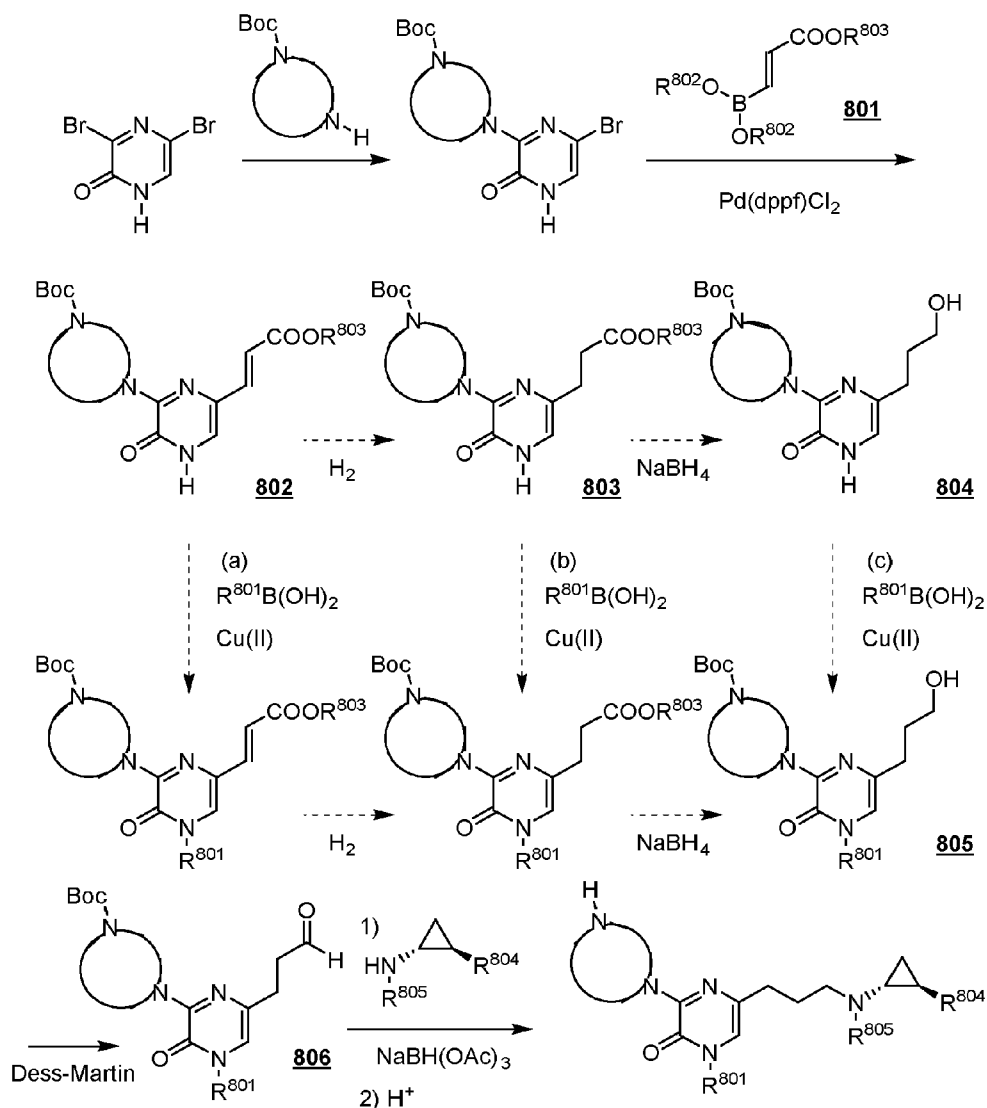
ESQUEMA VII(a)(b)(c)



- 5 Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento de síntesis general establecido en el Esquema VII. La sustitución nucleofílica de la dibromopirazinona que se muestra con una amina cíclica introduce el primer sustituyente. El acoplamiento mediado por Pd (II) con boronato de vinilo **701** introduce la cadena lateral. En esta etapa, se dispone de dos oportunidades para el acoplamiento mediado por Cu (II) del nitrógeno de la pirazinona con un reactivo de ácido organoborónico: (a) antes de la hidrogenación catalítica del alqueno, es decir, acoplamiento con **702** o (b) hidrogenación catalítica del alqueno, es decir, acoplamiento con **703**.
- 10 Estas dos vías se indican en el diagrama del Esquema VII. En cualquier caso, el éter de TBS **704** se desprotege con ácido o con otras técnicas disponibles en la materia. El alcohol resultante **705** se transforma en el producto de ciclopropilamina deseado mediante la ruta descrita para el Esquema VI.

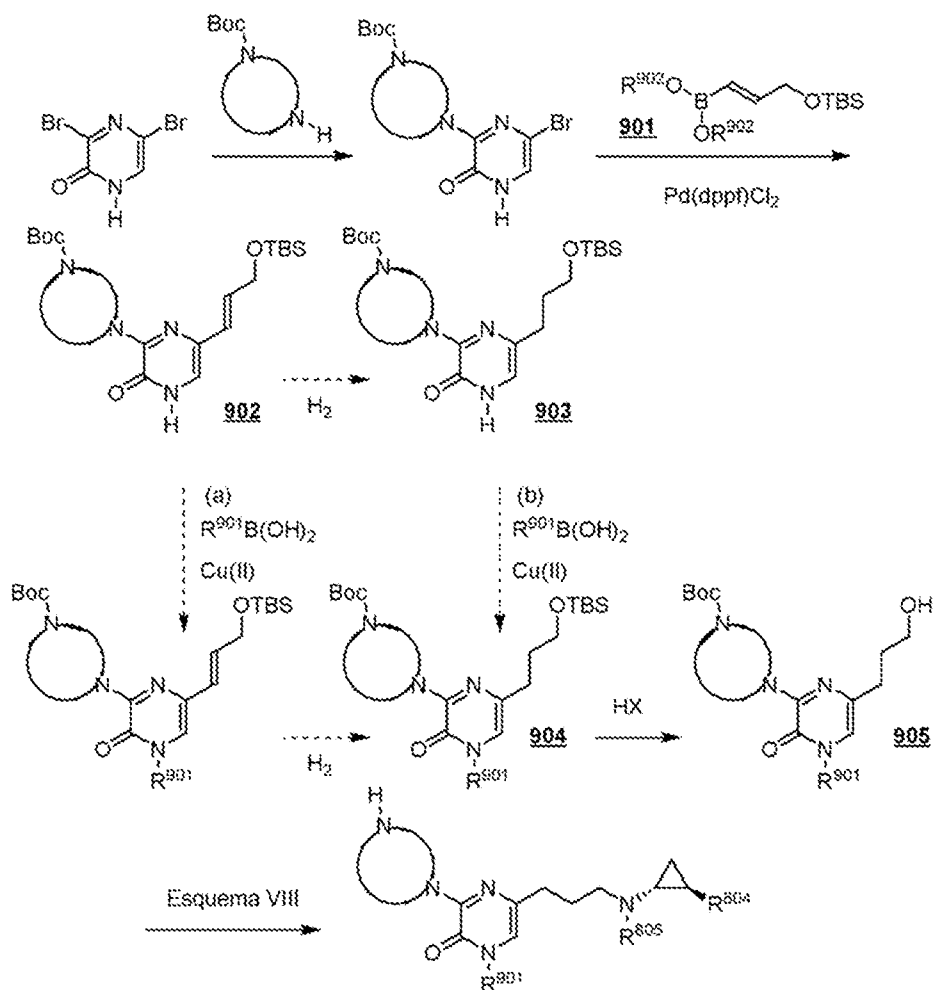
15

ESQUEMA VIII(a)(b)(c)



- 5 Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento de síntesis general establecido en el Esquema VIII. Se muestra la sustitución nucleófila de la dibromopirazinona por una amina cíclica, que tiene una funcionalidad amino protegida por Boc, introduce el primer sustituyente. El acoplamiento mediado por Pd (II) con boronato de vinilo **801** introduce la cadena lateral. Al igual que con el Esquema II, se dispone de tres oportunidades para el acoplamiento mediado por Cu (II) del nitrógeno de la pirazinona con un reactivo de ácido organoborónico y se indican en el diagrama del Esquema III. El alcohol resultante **805** se convierte en aldehído **806**, que a su vez está sometido a condiciones de aminación reductora. La síntesis se completa mediante la eliminación del grupo protector Boc con ácido.
- 10

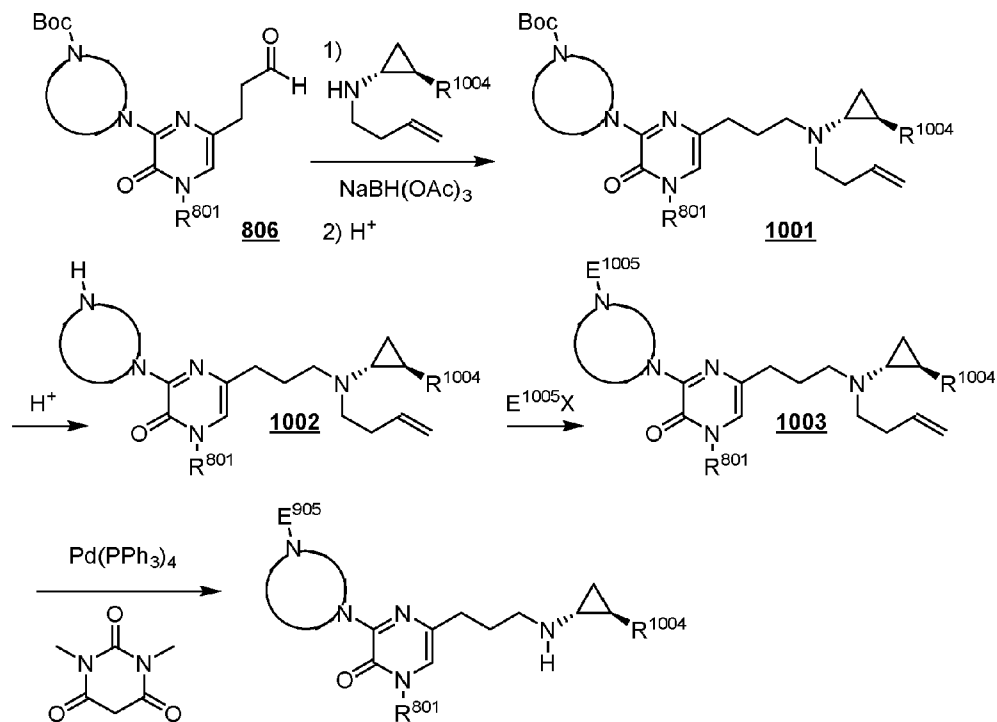
ESQUEMA IX(a)(b)



5 Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento de síntesis general establecido en el Esquema IX. Se muestra la sustitución nucleófila de la dibromopirazinona por una amina cíclica, que tiene una funcionalidad amino protegida por Boc, introduce el primer sustituyente. El acoplamiento mediado por Pd (II) con boronato de vinilo **901** introduce la cadena lateral. Como en el Esquema VII, se dispone de dos oportunidades para el acoplamiento mediado por Cu (II) del nitrógeno de la pirazinona con un reactivo de ácido organoborónico: (a) antes de la hidrogenación catalítica del alqueno, es decir, acoplamiento con **902** o (b) hidrogenación catalítica del alqueno, es decir, acoplamiento con **903**. Estas dos vías se indican en el diagrama del Esquema IX. En cualquier caso, el éter de TBS **904** se desprotege con ácido o con otras técnicas disponibles en la materia. El alcohol resultante **905** se convierte en la ciclopropilamina deseada mediante los métodos descritos en el Esquema VIII.

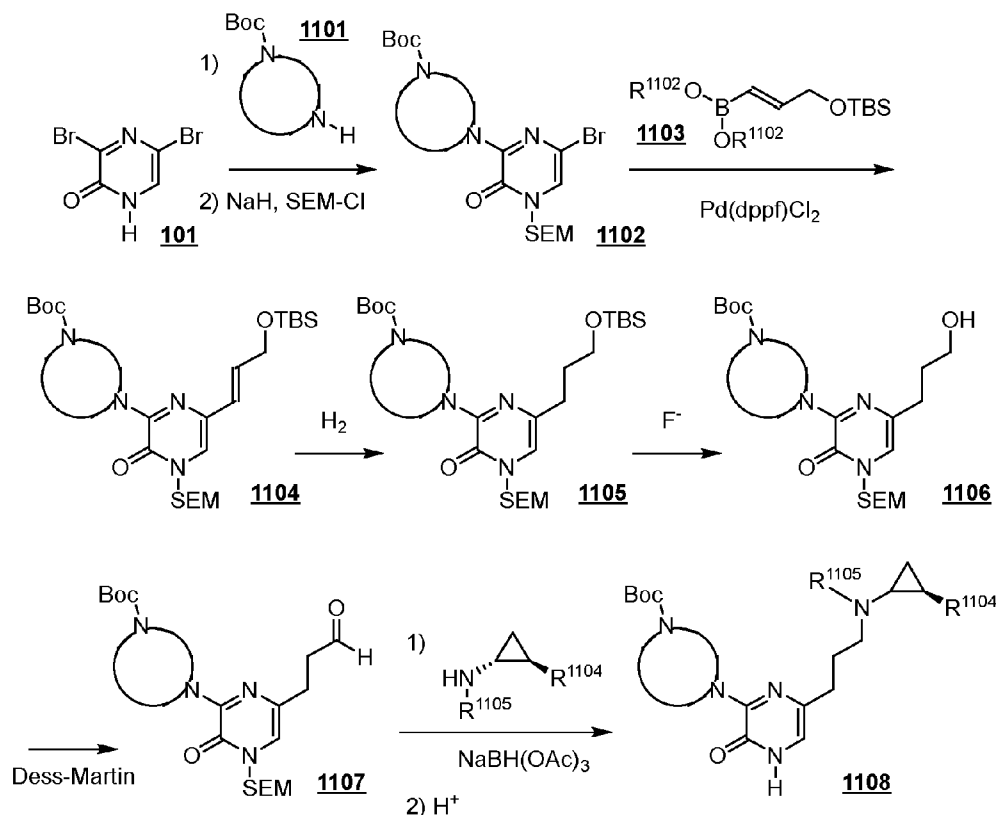
15

ESQUEMA X



- 5 Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento de síntesis general establecido en el Esquema X. La síntesis de aldehído **806** se lleva a cabo como en el Esquema VIII o usando otros métodos disponibles en la técnica. El aldehído **806** se somete a condiciones de aminación reductora con la alilamina mostrada anteriormente. El grupo Boc se elimina selectivamente con ácido para dar amina **1002** y puede funcionalizarse con una especie electrófila, indicado como E^{1005}X , para dar **1003**. Finalmente, el grupo alilo se puede eliminar en presencia de un catalizador de $\text{Pd}(0)$ adecuado.
- 10

ESQUEMA XI



- 5 Determinados ejemplos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar usando el siguiente procedimiento de síntesis general establecido en el Esquema XI. El precursor del dibromo **101** se hace reaccionar con diamina monoprotectada **1101** para dar la pirazinona selectivamente sustituida **1102**. El acoplamiento con éster borónico **1103** da pirazinona disustituida **1104**. La manipulación del grupo funcional continúa como antes, para dar aldehído **1107**, que luego se acopla en condiciones de aminación reductora para dar **1108**.

10

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

15 **Procedimientos cromatográficos**

Se pueden emplear los siguientes procedimientos cromatográficos para purificar los compuestos divulgados a continuación.

20 **Procedimiento A:** Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 μm , 19 \times 250 mm, fase móvil H₂O (0,05 % de TFA)/CH₃CN, caudal: 20 ml/min, detector, UV 254/210 nm.

Procedimiento B: (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)), Columna XBridge C18 OBD Prep, tamaño de poro: 100Å, tamaño de partícula: 10 μm , tamaño de columna: 19 mm \times 250 mm, fase móvil: H₂O (0,05 % DE TFA)/CH₃CN, detector, UV 254/220 nm.

25 **Procedimiento C:** (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)), Columna XBridge C18 OBD Prep, tamaño de poro: 100Å, tamaño de partícula: 10 μm , tamaño de columna: 19 mm \times 250 mm, fase móvil: H₂O (NaHCO₃ 10 mM)/CH₃CN, detector, UV 254/220 nm.

Procedimiento D: (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)), XBridge Shield RP18 OBD, tamaño de poro: 130Å, tamaño de partícula de 10 μm , tamaño de columna: 19 \times 250 mm, fase móvil: H₂O (0,05 % DE TFA)/CH₃CN, caudal: 25 ml/min, detector, UV 254/220 nm.

30 **Procedimiento E:** (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)), XBridge Shield RP18 OBD, tamaño de poro: 130Å, tamaño de partícula de 10 μm , tamaño de columna: 19 \times 250 mm, fase móvil: H₂O (NaHCO₃ 10 mM)/CH₃CN, caudal: 25 ml/min, detector, UV 254/220 nm.

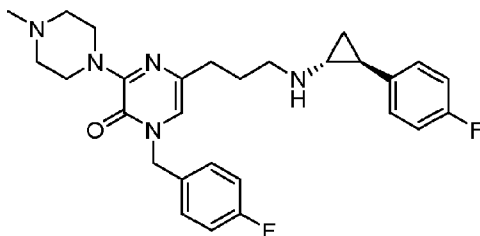
35 **Procedimiento F:** (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, columna Xselect CSH OBD, tamaño de partícula de 5 μm , tamaño de columna: 30 \times 150mm, fase móvil, H₂O (0.05 % de TFA) y CH₃CN, caudal de 60 ml/min, Detector, UV 220/254 nm.

Procedimiento G: (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna: Columna Xselect CSH Fluorofenil OBD, tamaño de

partícula de 5 µm, tamaño de columna: 19 × 250 mm, 5 µm; fase móvil H₂O (0,05 % de TFA) y CH₃CN, caudal: 25 ml/min, Detector 254/210 nm.

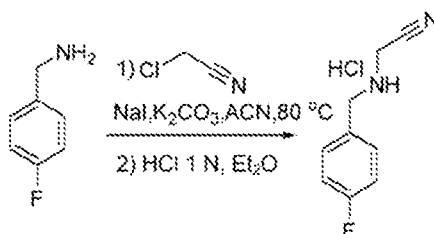
EJEMPLO 1

5



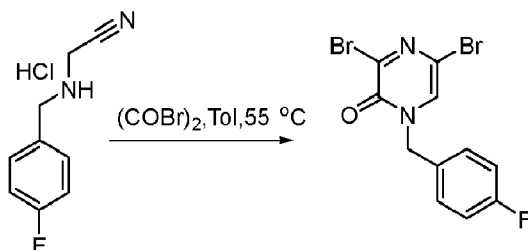
1-[4-fluorobencil]-5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona

10



2-[(4-fluorofenil)metil]amino]acetoniitrilo Una mezcla de 2-cloro-acetonitrilo (6,6 g, 87,90 mmol, 1,1 equivalente), (4-fluorofenil)metanamina (10 g, 79,91 mmol, 1 equivalente), K₂CO₃ (33,1 g, 239,72 mmol, 3 equivalentes) y NaI (119,8 mg, 0,80 mmol, 0,01 equivalentes) en CH₃CN (200 ml) se agitó durante 16 horas a 80 °C. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 200 ml de Et₂O. La solución resultante se diluyó con 50 ml de HCl en dioxano. El sólido que se formó se recogió por filtración, proporcionando 10 g (62,37 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

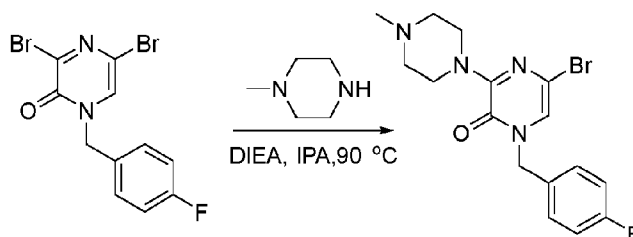
15



20

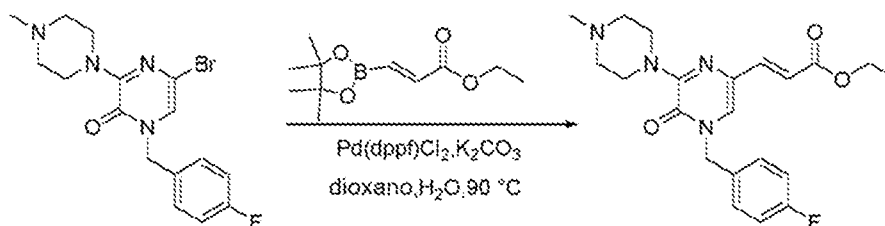
1-[(4-fluorofenil)metil]-3,5-dibromopirazin-2(1H)-ona Una solución del producto de la etapa anterior (12 g, 59,81 mmol, 1 equivalente) y bromuro de oxalilo (64,5 g, 299,04 mmol, 5 equivalentes) en tolueno (200 ml) se agitó durante 16 h a 55 °C, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 200 ml de CH₂Cl₂, se lavó con 2 x 100 ml de Na₂CO₃ acuoso y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 10 g (46,19 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

25



30

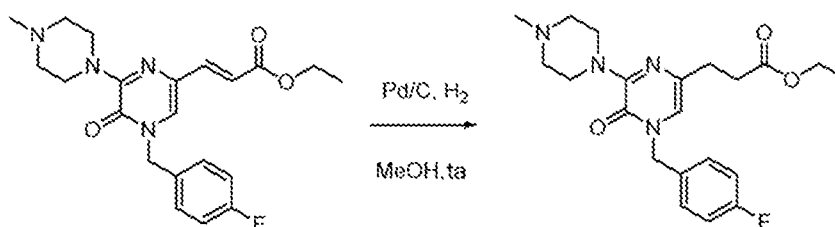
3-(4-Metilpiperazin-1-il)-5-bromo-1-[(4-fluorofenil)metil]pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 1-3) Una solución del producto de la etapa anterior (10 g, 27,62 mmol, 1,00 equivalentes) en IPA (500 ml), 1-metilpiperazina (3,31 g, 33,15 mmol, 1,20 equivalentes) y DIEA (7,13 g, 55,25 mmol, 2,01 equivalentes) se agitó durante la noche a 90 °C. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (5:1), proporcionando 10 g (95 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



(2E)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxo-4-((4-fluorofenil)-metil)pirazin-2-il]propenoato de etilo (Intermedio 1-

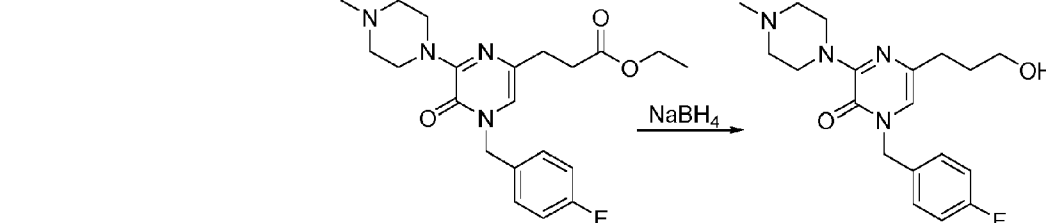
5 **4)** Una mezcla del producto de la etapa anterior (6 g, 15,75 mmol, 1 equivalente), (2E)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-enoato de etilo (5,34 g, 23,62 mmol, 1,5 equivalentes), K_2CO_3 (6,52 g, 47,24 mmol, 3 equivalentes), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,15 g, 1,57 mmol, 0,1 equivalentes), dioxano (300 ml) y H_2O (100 ml) se agitó durante la noche a 90 °C en atmósfera de N_2 . El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo para dar 3 g (48 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

10



3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxo-4-((4-fluorofenil)metil)-pirazin-2-il]propanoato de etilo (Intermedio 1-5)

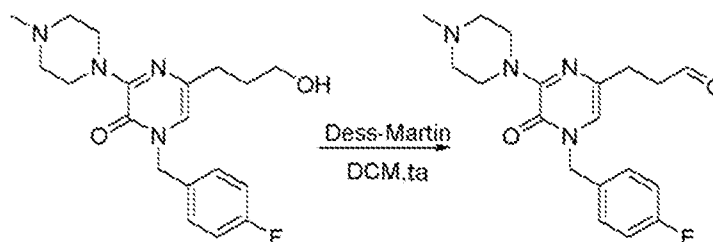
15 Una solución del producto de la etapa anterior (3 g, 7,5 mmol, 1,00 equivalente) en MeOH (50 ml) se agitó durante 1 h sobre Pd/C (1,0 g) en una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,6 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



20

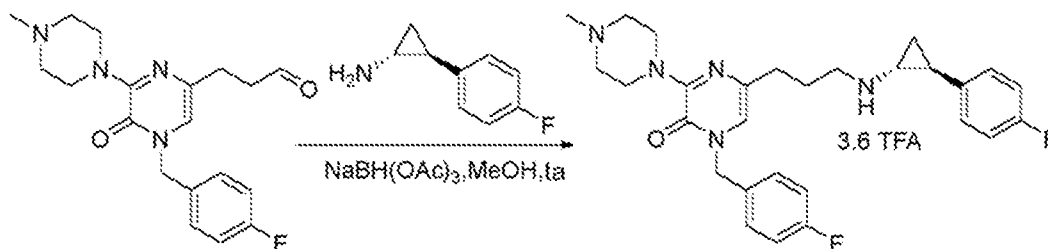
3-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-((4-fluorofenil)metil)-5(4H)-oxopirazin-2-il]propan-1-ol (Intermedio 1-6)

25 A una solución agitada del producto de la etapa anterior (1,3 g, 3,23 mmol, 1 equivalente) en MeOH (50 ml) se añadió $NaBH_4$ (2,46 g, 64,68 mmol, 20 equivalentes) en porciones. La solución resultante se agitó durante 16 h a ta. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 200 ml de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x100 ml de CH_2Cl_2 , después se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) para dar 700 mg (60 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



30 **3-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-((4-fluorofenil)metil)-5(4H)-oxopirazin-2-il]propanal (Intermedio 1-7)** Una solución del producto de la etapa anterior (600 mg, 1,67 mmol, 1,00 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (848 mg, 2,00 mmol, 1,20 equivalente) en CH_2Cl_2 (30 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío y se

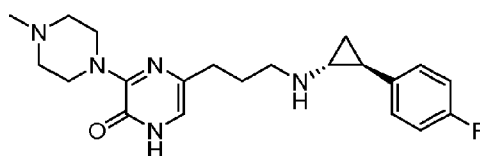
purificó con cromatografía en gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) para dar 400 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



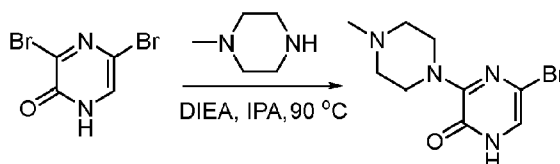
5 **1-[4-fluorobencil]-5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)-propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona (Ejemplo 1)** Una solución del producto de la etapa anterior (400 mg, 1,12 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-ciclopropan-1-amina (202 mg, 1,34 mmol, 1,2 equivalentes) en MeOH (20 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió a la solución $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (568 mg, 2,68 mmol, 2,4 equivalentes) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 30 ml de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron usando el Procedimiento cromatográfico A (30 % a 33 % de CH_3CN en 9 min), para dar 88,2 mg (9 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

15 LC-MS: (ES, m/z): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm: 7,39-7,36 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,87-4,81 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 6H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H).

20 EJEMPLO 2



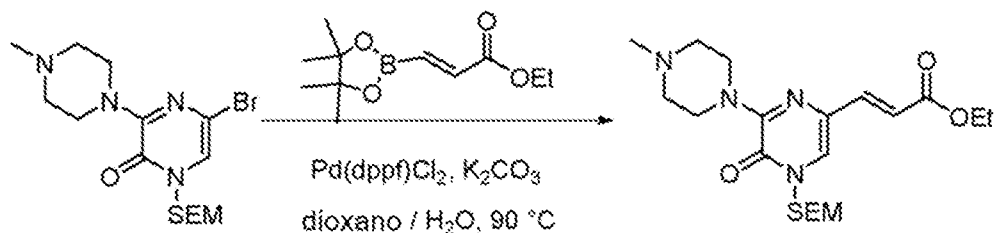
25 **5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona**



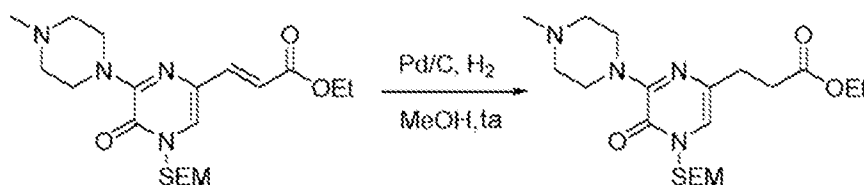
30 **5-Bromo-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 2-1)** Una solución de 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,84 mmol, 1,00 equivalente), 1-metilpiperazina (4,38 g, 1,1 equivalente) y DIEA (15,41 g, 3,0 equivalentes) en IPA (50 ml) se agitó durante 16 h a 90 °C, después se enfrió y se concentró al vacío, para dar 10 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.



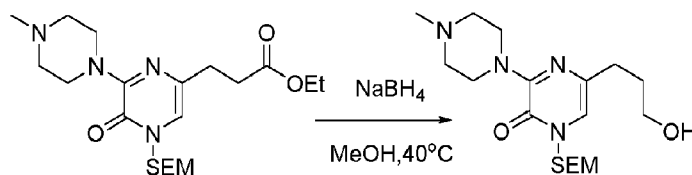
35 **5-Bromo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 2-2)** A una solución del producto de la etapa anterior (10 g, 36,76 mmol, 1 equivalente), en DMF (500 ml) se añadió NaH (60%) (2,21 g, 55,25 mmol, 1,5 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, luego se añadió gota a gota una solución de [2-(clorometoxi)-etil]trimetilsilano (9,15 g, 55,12 mmol, 1,5 equivalentes) en DMF (100 ml) con agitación durante 30 minutos. La solución resultante se agitó durante 4 horas más a temperatura ambiente, luego se diluyó 500 ml de H_2O y se extrajo con 3 x 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 10,5 g (55,08 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



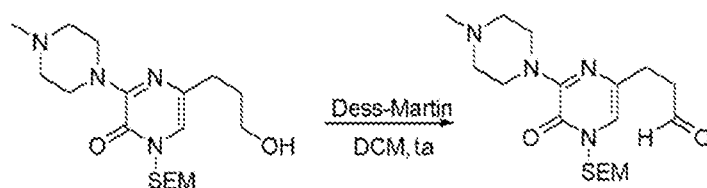
- 5 **(2E)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2-il]propenoato de etilo (Intermedio 2-3)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 Se utilizó con el producto de la etapa anterior (5 g, 12,39 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 2,5 g (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



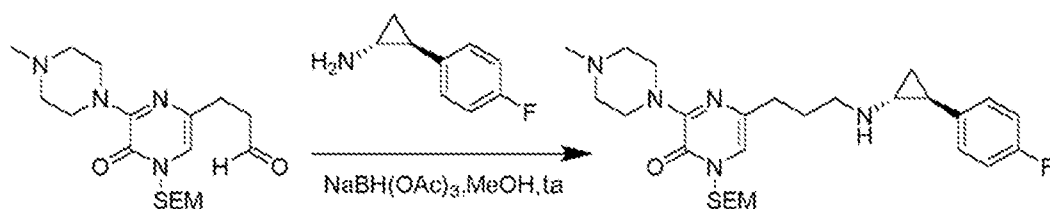
- 10 **3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)-metil]-pirazin-2-il]propanoato de etilo (Intermedio 2-4)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el Intermedio 2-3 (2,5 g, 5,92 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 2,2 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido.



- 15 **3-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]pirazin-2-il]propan-1-ol (Intermedio 2-5)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el Intermedio 2-4 (2,2 g, 5,92 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH (1:10) para dar 1,3 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido.
- 20

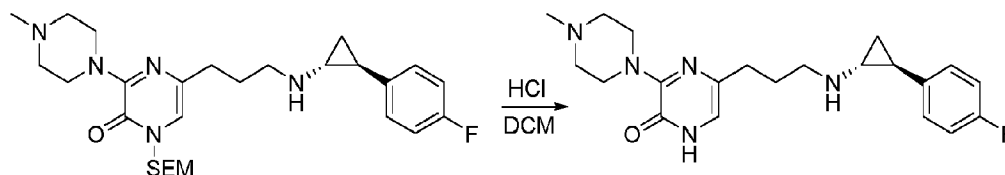


- 25 **3-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]pirazin-2-il]propanal (Intermedio 2-6)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el Intermedio 2-5 (1,3 g, 3,40 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 700 mg (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



5-(3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 2-7)

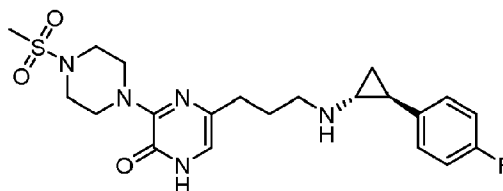
La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del intermedio **1-7** se usó con el Intermedio **2-6** (700 mg, 1,84 mmol, 1,00 equivalente). El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 400 mg (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



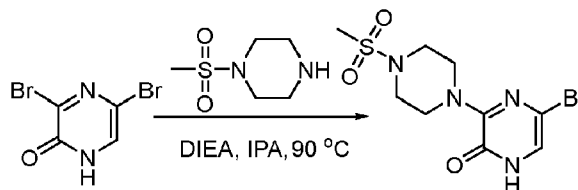
5-[3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]3-[4-metilpiperazin-1-il]-pirazin-2(1*H*)-ona (Ejemplo 2)
Una solución del Intermedio **2-7** (300 mg, 0,58 mmol, 1,00 equivalente) en HCl acuoso (25 ml)/CH₂Cl₂ (25 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, luego se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (28 % a 60 % de CH₃CN en 7 min), Tr: 6,20 min, para dar 44,1 mg (20 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

LC-MS: (ES,m/z): 386 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,06-7,03 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,65-6,62 (s, 1H), 3,82-3,72 (s, 4H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 4H), 1,90-1,85 (m, 3H), 1,10-1,02 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 1H).

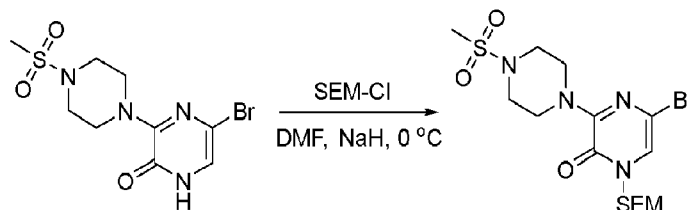
EJEMPLO 3



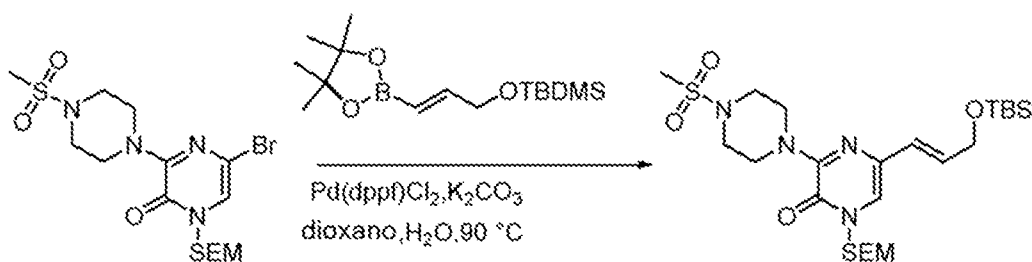
5-[3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2(1*H*)-ona



5-Bromo-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 3-1) El procedimiento para preparar el Intermedio **2-1** se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,39 mmol, 1,00 equivalente) y 1-(metilsulfonil)piperazina (7,80 g, 47,56 mmol, 1,21 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (4:1) para dar 10 g (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

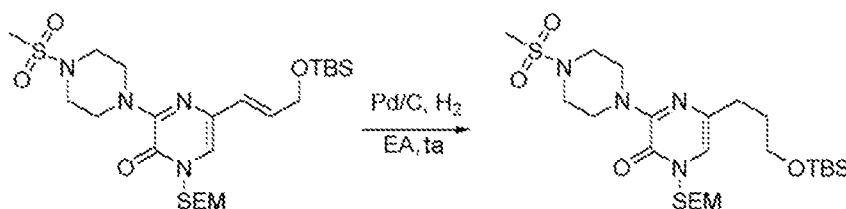


5-Bromo-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 3-2) El procedimiento para preparar el Intermedio **2-2** se usó con el Intermedio **3-1**. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 8,2 g (59 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

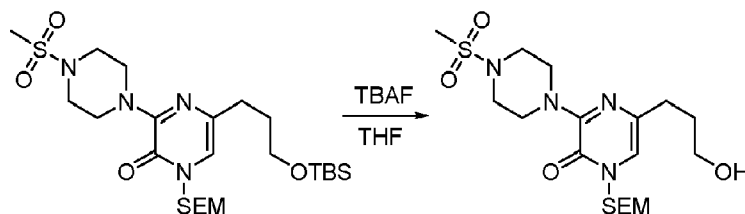


5 **(E)-5-[[3-((*tert*-butildimetil)silil)oxi]propen-1-il]-3-(4-(metilsulfonyl)-piperazin-1-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 3-3)**

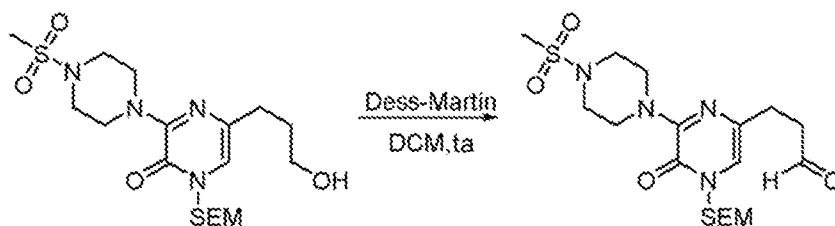
Una mezcla del Intermedio 3-2 (8,2 g, 17,56 mmol, 1 equivalente), *tert*-butildimetil[[[2E]-3-[tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]prop-2-en-1-il]oxi]silano (7,85 g, 26,34 mmol, 1,5 equivalentes), K₂CO₃ (7,27 g, 52,68 mmol, 3 equivalentes), Pd(dppf)Cl₂ (1,28 g, 1,74 mmol, 0,1 equivalentes), dioxano (450 ml) y H₂O (150 ml) se agitó durante la noche a 90 °C, se concentró al vacío y se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:2) para proporcionar 3,2 g (33 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



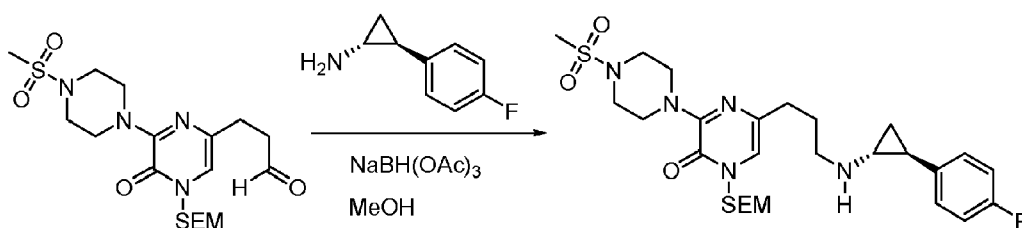
15 **5-[[3-((*tert*-butildimetil)silil)oxi]propil]-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 3-4)** A Se agitó una solución del Intermedio 3-3 (1,5 g, 2,68 mmol, 1,00 equivalente) en EtOAc (100 ml) sobre Pd/C (0,15 g) en una atmósfera de H₂ durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar 1,2 g (80 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



25 **3-[6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-5(4*H*)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)-etoxi)metil]-pirazin-2-il]-propan-1-ol (Intermedio 3-5)** Una solución de Intermedio 3-4 (1,2 g, 2,14 mmol, 1 equivalente) y TBAF (10 ml, THF) en THF (50 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₃CN/H₂O (1:3) para proporcionar 750 mg (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.



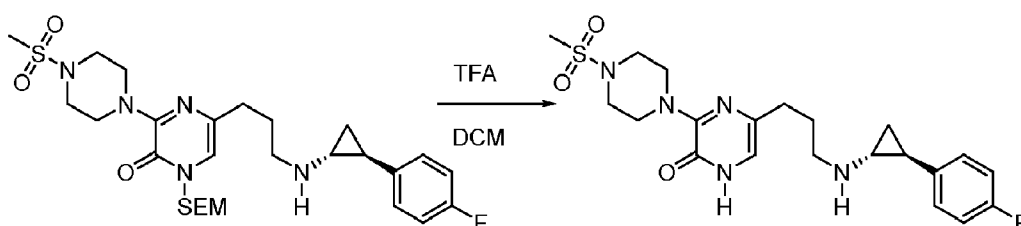
30 **3-[6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-5(4*H*)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)-etoxi)metil]-pirazin-2-il]-propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el Intermedio 3-5 (600 mg, 1,34 mmol) para dar 400 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



5-(3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazin-2(1*H*)-ona

5 La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 0,899 mmol, 1 equivalente). El producto de reacción impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (2:1) para dar 300 mg (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

10



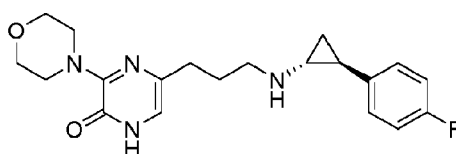
15 **5-[3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]pirazin-2(1*H*)-ona** Una solución del producto de la etapa anterior (300 mg, 0,52 mmol, 1 equivalente) y TFA (2 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico B (10,0 % a 29,0 % de CH₃CN en 9 min), para dar 49,1 mg (21 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

15

LC-MS: (ES, m/z): 450 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,20-7,17 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,89-3,80 (m, 4H), 3,30-3,27 (m, 4H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H).

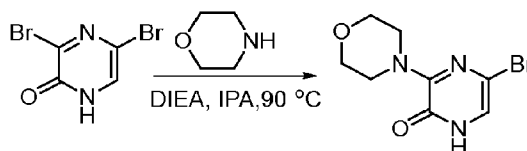
20

EJEMPLO 4



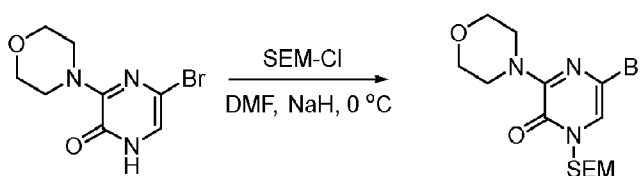
25

5-[3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-morfolinopirazin-2(1*H*)-ona



30

5-Bromo-3-(morfolin-4-il)pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 4-1) El procedimiento para preparar el Intermedio **2-1** se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,39 mmol, 1,00 equivalente) y morfolina (5,1 g, 58,54 mmol, 1,50 equivalentes), utilizando 2 h de tiempo de reacción a 90 °C, proporcionando 9 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

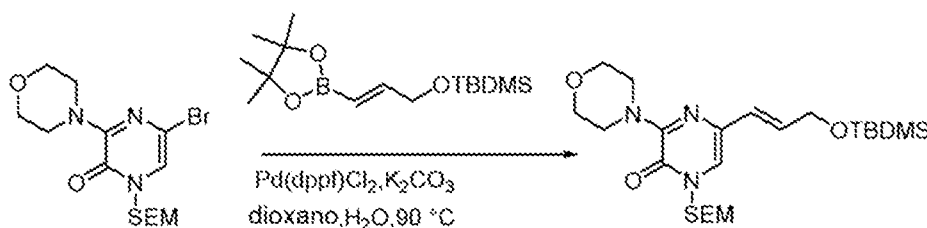


35

5-Bromo-3-(morfolin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 4-2) Una mezcla del Intermedio **4-1** (9 g, 34,60 mmol, 1,00 equivalente), NaH (2,4 g, 100,00 mmol, 3,00 equivalentes) y [2-

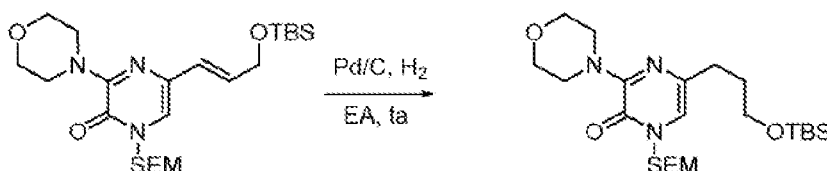
(clorometoxi)etil]trimetilsilano (8,6 g, 51,58 mmol, 1,50 equivalentes) en DMF (80 ml) se agitó durante 3 horas a 0-10 °C. La reacción se detuvo y se diluyó con 500 ml de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 5 x 200 ml de H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, para dar 7 g (52 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

5



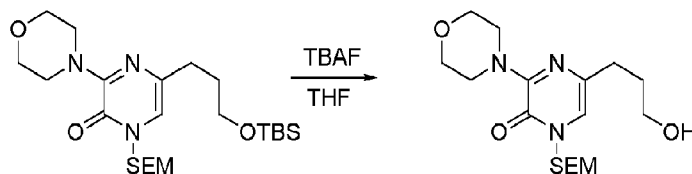
(E)-5-[[3-((*tert*-butildimetil)silil)oxi]propen-1-il]-3-(morfolin-4-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 4-3) El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el Intermedio 4-2 (7 g, 17,93 mmol), usando 2 h de tiempo de reacción a 90 °C, para dar 3,6 g (42 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

10



5-[[3-((*tert*-butildimetil)silil)oxi]propil]-3-(morfolin-4-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 4-4) El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el Intermedio 4-3 (3,6 g, 7,47 mmol, 1,00 equivalente) para dar 3,2 g (89 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

15



20

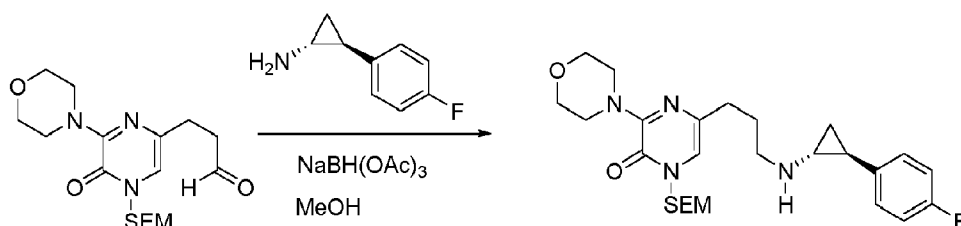
3-[6-(morfolin-4-il)-5(4*H*)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2-il]-propan-1-ol (Intermedio 4-5) Una solución del Intermedio 4-4 (1,4 g, 2,89 mmol, 1,00 equivalente) y TBAF (5 ml, 1,20 equivalentes) en THF (30 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice usando H₂O/MeCN (2:1) para dar 0,73 g (68 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

25

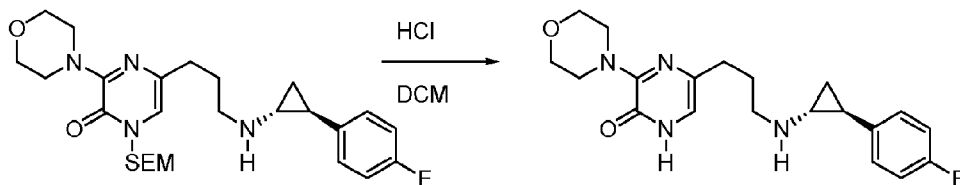


3-[6-(morfolin-4-il)-5(4*H*)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2-il]-propanal (Intermedio 4-6) El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el Intermedio 4-5 (700 mg, 1,89 mmol, 1,00 equivalente) para dar 0,35 g (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

30



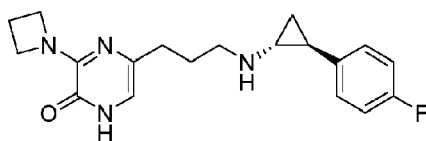
5-**3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-(morfolin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 4-7)** Una mezcla del Intermedio 4-6 (350 mg, 0,95 mmol, 1,00 equivalente), (*1R,2S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (170 mg, 1,12 mmol, 1,10 equivalente), NaBH(OAc)₃ (480 mg, 2,26 mmol, 2,40 equivalentes) y MeOH (20 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C, luego se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con 3x20 ml de H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar 0,32 g (67 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.



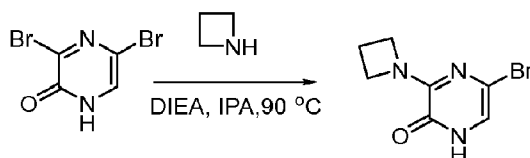
10 **5-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-morfolinopirazin-2(1*H*)-ona** La etapa de desprotección para preparar el ejemplo 2 a partir del intermedio 2-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (320 mg, 0,64 mmol). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el procedimiento cromatográfico B (30,0 % a 50,0 % de CH₃CN en 8 minutos), para dar 115,4 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 LC-MS: (ES,m/z): 373 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,23-7,13 (m, 2H), 7,13-6,96 (m, 2H), 6,70-6,60 (s, 1H), 3,80-3,68 (m, 8H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,59-2,36 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,52-1,30 (m, 2H).

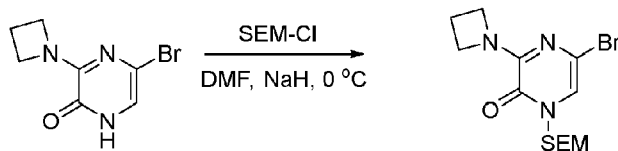
20 EJEMPLO 5



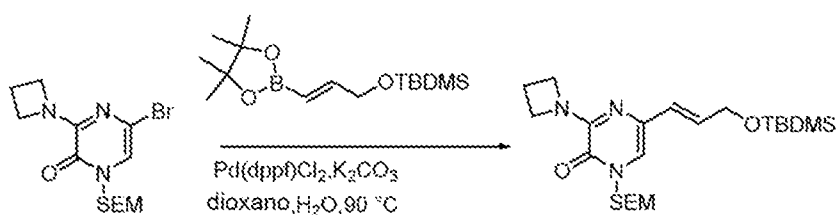
25 3-[Azetidin-1-il]-5-[[3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-pirazin-2(1*H*)-ona



30 **5-Bromo-3-(azetidin-1-il)-pirazin-2(1*H*)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,39 mmol, 1,00 equivalente) y azetidina (2,75 g, 47,56 mmol, 1,21 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (4:1) para dar 7,1 g (78,1 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



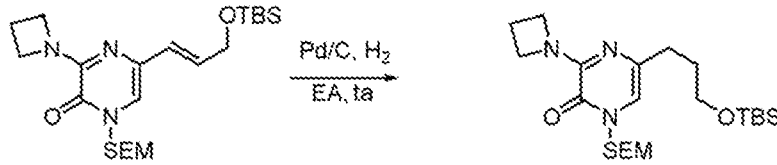
35 **5-Bromo-3-(azetidin-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2(1*H*)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-2 se usó con el producto de la etapa anterior (7,1 g, 30,87 mmol, 1 equivalente), para dar 7,2 g (64,8 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



(E)-5-[[3-((*tert*-butildimetil)silil)oxi]propen-1-il]-3-(azetidín-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2(1*H*)-ona

El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el producto de la etapa anterior (7,2 g, 20,0 mmol) para dar 3,30 g (36,4 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

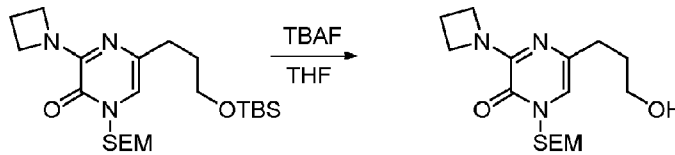
5



5-[[3-((*tert*-butildimetil)silil)oxi]propil]-3-(azetidín-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2(1*H*)-ona

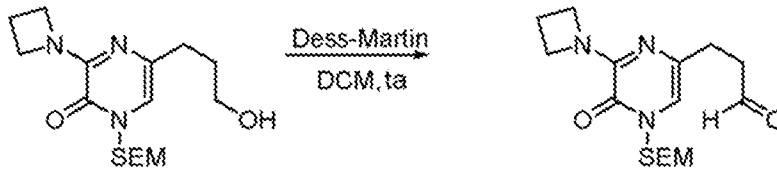
El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (3,30 g, 7,30 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 3,10 g (94 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

10



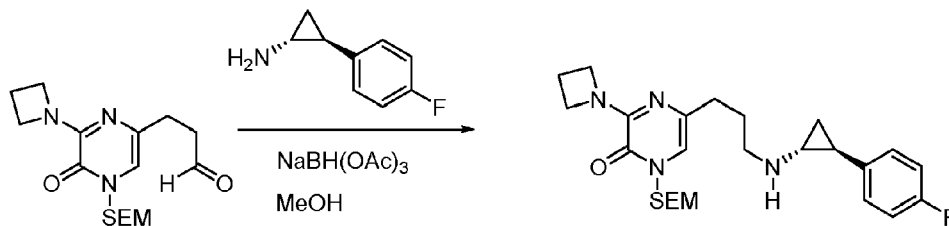
3-[6-(azetidín-1-il)-5(4*H*)-oxo-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2-il]-propan-1-ol El procedimiento para preparar el Intermedio 3-5 se usó con el producto de la etapa anterior (3,0 g, 6,61 mmol, 1 equivalente) para producir 1,5 g (66,76 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

15



3-[6-(azetidín-1-il)-5(4*H*)-oxo-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2-il]-propanal El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (1,00 g, 2,94 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 0,6 g (60,35 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

20

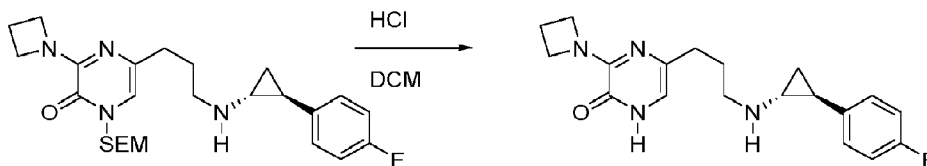


25

5-[3-[[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-(azetidín-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazin-2(1*H*)-ona

La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (600 mg, 1,78 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (2:1) para dar 500 mg (59,6 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

30

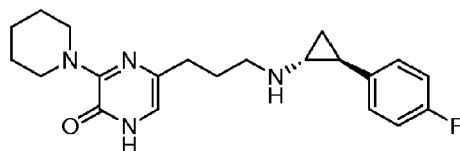
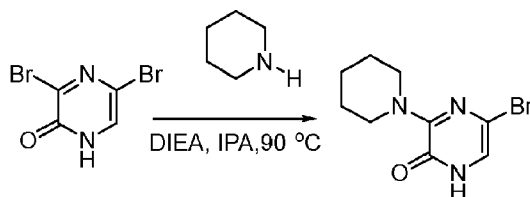


3-[Azetidín-1-il]-5-[3-[[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-pirazin-2(1*H*)-ona La etapa de desprotección para preparar el ejemplo 2 a partir del Intermedio 2-7 se usó con el producto de la etapa anterior (500 mg, 1,06 mmol, 1 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el procedimiento cromatográfico B (10 % a 58 % de CH₃CN), para dar 39,1 mg (10,81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

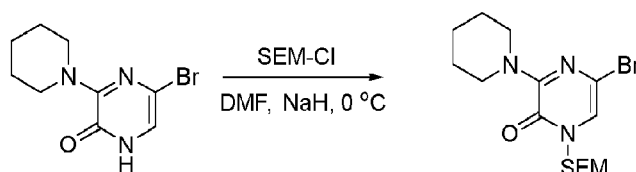
35

LC-MS:(ES,m/z): 343 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,23-7,18 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,61 (s, 4H), 3,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 5H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H).

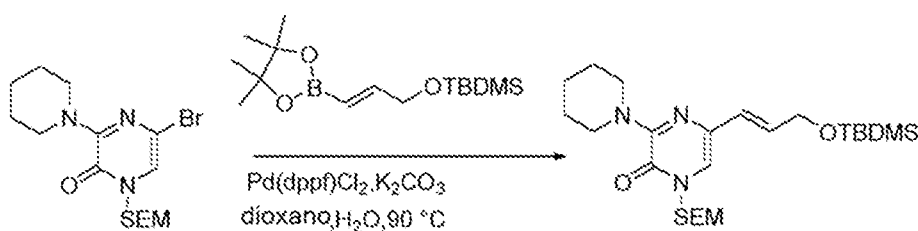
5

EJEMPLO 6**10 5-[3-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino]propil]-3-[piperidin-1-il]pirazin-2(1H)-ona**

15 5-Bromo-3-(piperidin-1-il)-pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 6-1) El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (15 g, 59,08 mmol, 1 equivalente) y piperidina (7,5 g, 88,62 mmol, 1,5 equivalentes), para producir 12 g (78,69 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

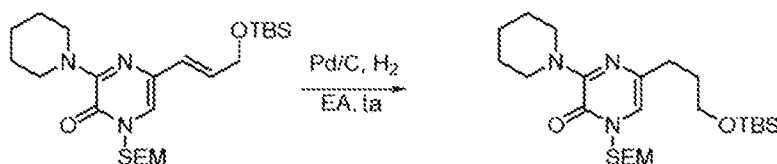


20 5-Bromo-3-(piperidin-1-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2(1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 4-2 se utilizó con el producto de la etapa anterior (3,9 g, 15,11 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:30) para dar 4,2 g (71,6 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



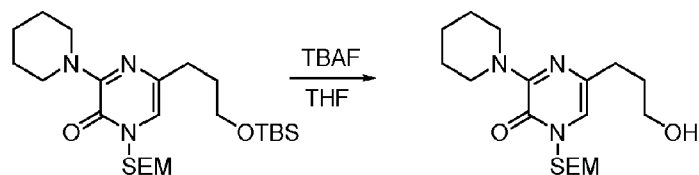
25

30 (E)-5-[[3-((*tert*-butildimetil)silil)oxi]propen-1-il]-3-(piperidin-1-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2(1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el producto de la etapa anterior (4 g, 10,30 mmol), usando 12 h de tiempo de reacción a 90 °C, para dar 1,2 g (24,3 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

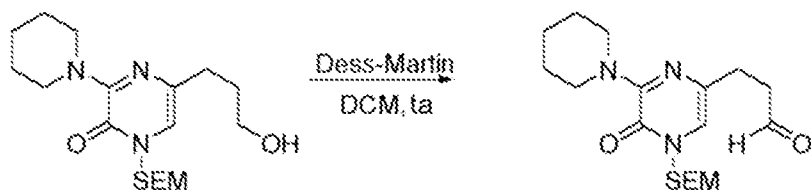


35 5-[[3-((*tert*-butildimetil)silil)oxi]propil]-3-(piperidin-1-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2(1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (1,2 g, 2,50 mmol, 1

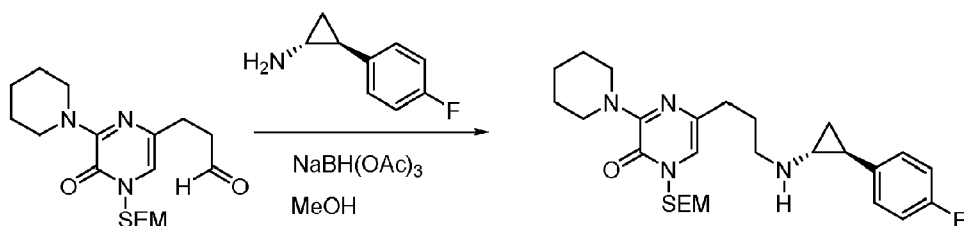
equivalente) para proporcionar 1,1 g (91,28 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



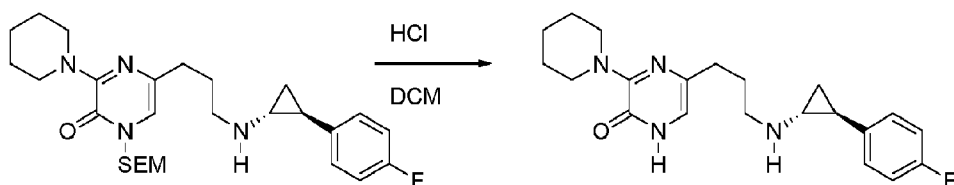
- 5 **3-[6-(piperidin-1-il)-5(4*H*)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2-il]-propan-1-ol** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-5 se usó con el producto de la etapa anterior (1,1 g, 2,28 mmol, 1 equivalente) para producir 0,51 g (60,78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



- 10 **3-[6-(piperidin-1-il)-5(4*H*)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2-il]-propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó, con 2 h de agitación, con el producto de la etapa anterior (510 mg, 1,39 mmol) para dar 300 mg (59 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



- 15 **5-[3-[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-(piperidin-1-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]pirazin-2(1*H*)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se usó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,82 mmol, 1 equivalente) para proporcionar 210 mg (51,10 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

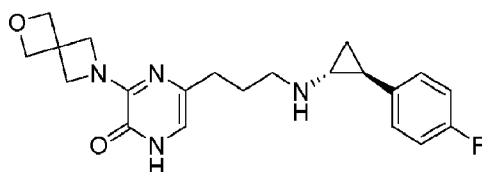


- 20 **5-[3-[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-[piperidin-1-il]pirazin-2(1*H*)-ona** La etapa de desprotección para preparar el ejemplo 2 a partir del Intermedio 2-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (210 mg, 0,42 mmol, 1 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico D (10 % a 51 % de CH₃CN en 7 minutos), para dar 19,2 mg (9,77 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

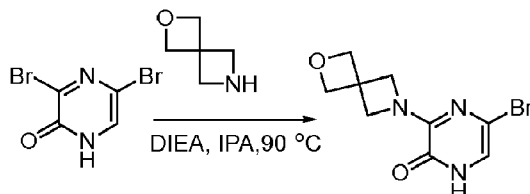
- 30 LC-MS: (ES, m/z): 371 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,28-7,15 (m, 2H), 7,15-6,99 (m, 2H), 6,70-6,61 (m, 1H), 3,86-3,65 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,66-2,36 (m, 3H), 2,16-1,96 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 6H), 1,59-1,31 (m, 2H).

EJEMPLO 7

35



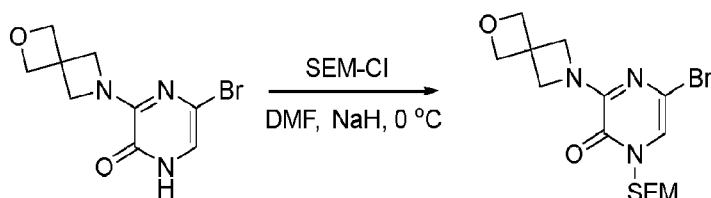
5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptan-6-il]pirazin-2(1H)-ona



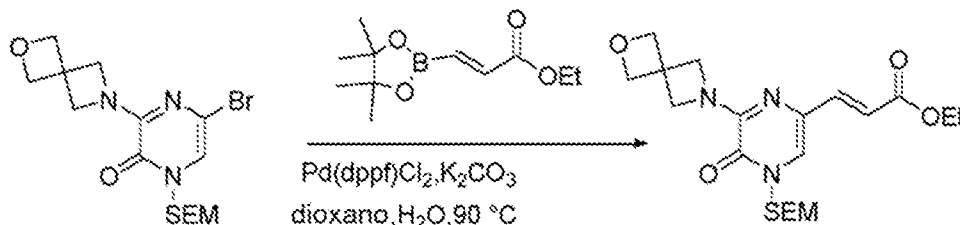
5

5-Bromo-3-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 7-1) El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,39 mmol, 1,00 equivalente) y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (5,9 g, 59,52 mmol, 1,50 equivalentes), utilizando un tiempo de reacción de 6 h a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (4:1) para dar 9 g (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

10

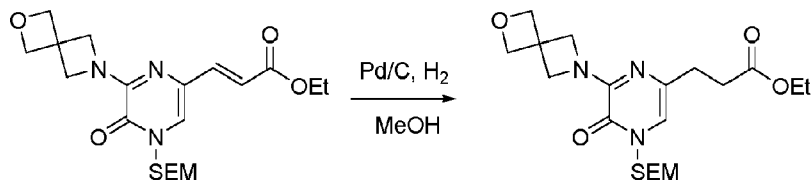


15 **5-Bromo-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-2 se usó con el Intermedio 7-1 (9 g, 33,08 mmol, 1,00 equivalente) para dar 3,6 g (27 %) del compuesto del título en forma de un aceite blanquecino.



20

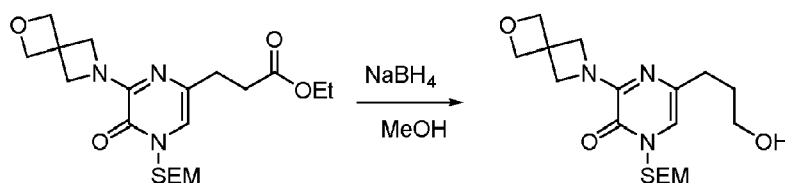
(2E)-3-[6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]pirazin-2-il]propenoato de etilo El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 se usó con el producto de la etapa anterior (3,6 g, 8,95 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 2,8 g (74 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



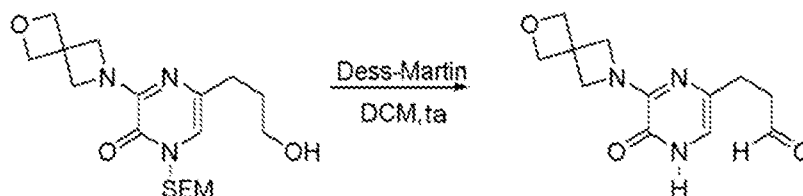
25

3-[6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]pirazin-2-il]propanoato de etilo El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el producto de la etapa anterior (2,8 g, 6,64 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 2,7 g (96 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

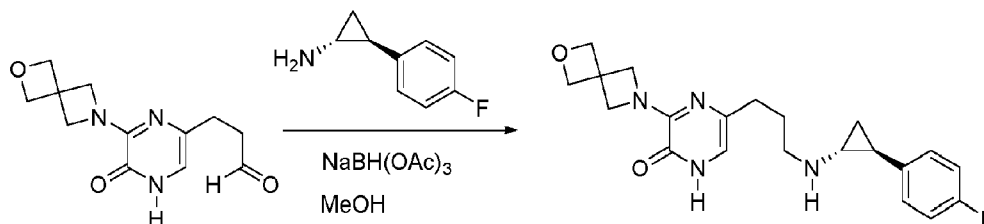
30



5 **3-[6-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimethylsilyl)etoxi)metil]-pirazin-2-il]-propan-1-ol** El procedimiento para preparar el Intermedio **1-6** se usó con el producto de la etapa anterior (2,7 g, 6,37 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,8 g (74 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



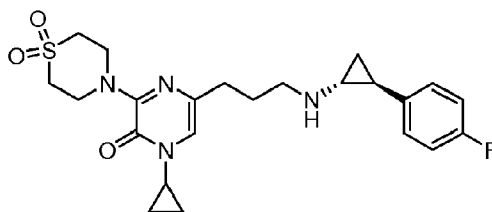
10 **3-[6-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimethylsilyl)etoxi)metil]-pirazin-2-il]-propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio **1-7** se usó con el producto de la etapa anterior (1,8 g, 4,72 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 0,5 g (28 %) del compuesto del título, para el cual el grupo SEM había sido escindido en las condiciones de reacción, en forma de un sólido de color blanco.



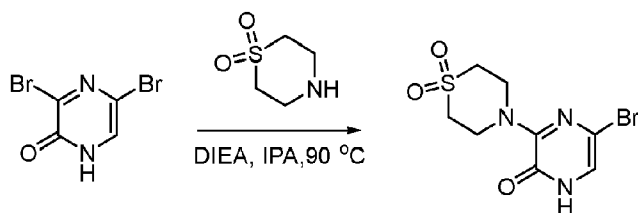
15 **5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]pirazin-2(1H)-ona**
La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (500 mg, 1,32 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro (3 ml) se purificó por HPLC prep. (columna: XBridge Prep Fenil OBD, tamaño de partícula: 5 µm, tamaño de columna 19 × 150 mm, H₂O (NH₄HCO₃ 20 mM)/CH₃CN, caudal: 20 ml/min, gradiente: 25 % a 30 % de CH₃CN en 10 min, Tr: 11,3 min, detector, UV 254 nm), para dar 50 mg (10 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

20 LCMS: (ES,m/z): 385 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,09-6,97 (m, 2H), 7,03 - 6,87 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,83-4,78 (m, 4H), 4,45-4,25 (m, 4H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,3-2,2 (m, 1H), 1,93-1,63 (m, 3H), 1,09-0,88 (m, 2H).

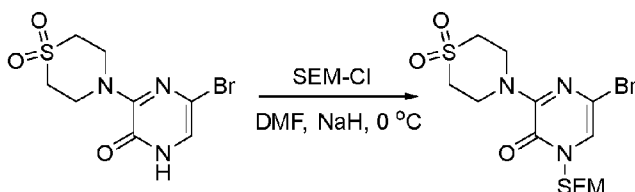
EJEMPLO 8



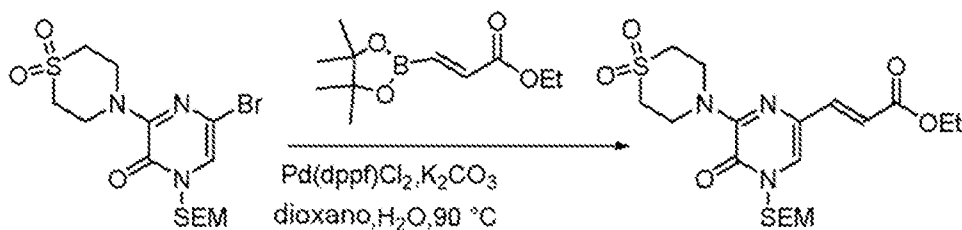
30 **1-Ciclopropil-3-[1,1-dioxidotiormolfolino]-5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]pirazin-2(1H)-ona**



5 **5-Bromo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-pirazin-2((1H)-ona (Intermedio 8-1)** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,39 mmol, 1,00 equivalente) y 4-tiomorfolina-1,1-diona (6,43 g, 47,56 mmol, 1,21 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (4:1) para dar 4,0 g (33 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

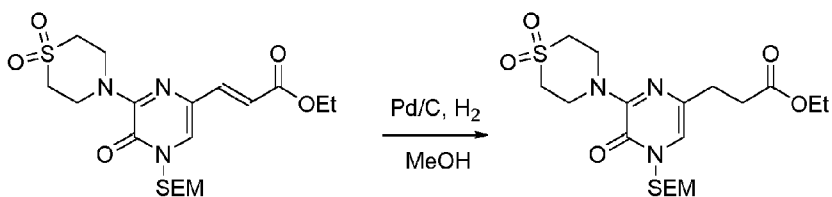


10 **5-Bromo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)-metil]-pirazin-2((1H)-ona (Intermedio 8-2)** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-2 se usó con el Intermedio 8-1 (3,0 g, 9,74 mmol, 1 equivalente.) para dar 2,35 g (55,08 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



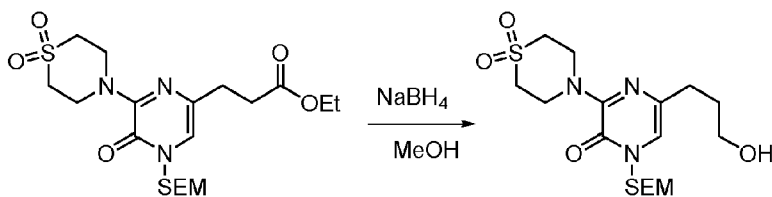
15 **(2E)-3-[6-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2-il]propenoato de etilo (Intermedio 8-3)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 se usó con el Intermedio 8-2 (2,35 g, 5,36 mmol, 1 equivalente) para dar 1,80 g (73,25 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

20

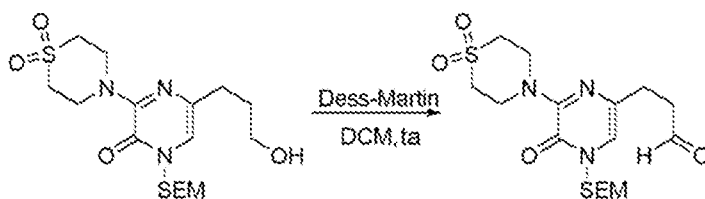


25 **3-[6-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-pirazin-2-il]propanoato de etilo (Intermedio 8-4)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el Intermedio 8-3 (1,80 g, 3,93 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,80 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

30



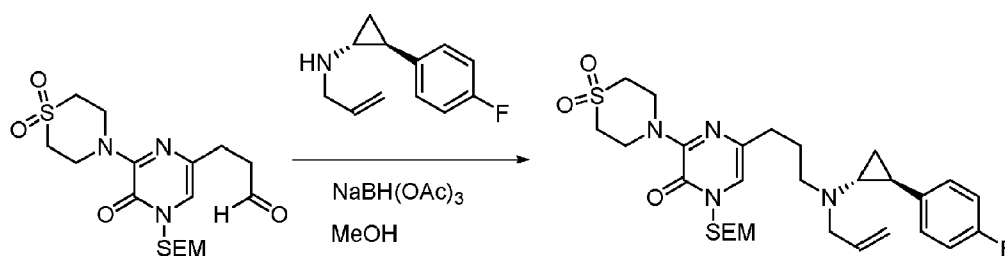
30 **3-[6-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)-metil]-pirazin-2-il]-propan-1-ol (Intermedio 8-5)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el Intermedio 8-4 (1,8 g, 3,92 mmol, 1 equivalente) con un tiempo de reacción de 2 h. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (3:2) para dar 1,3 g (79,47 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.



3-[6-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)-metil]-pirazin-2-il]-propanal (Intermedio 8-6)

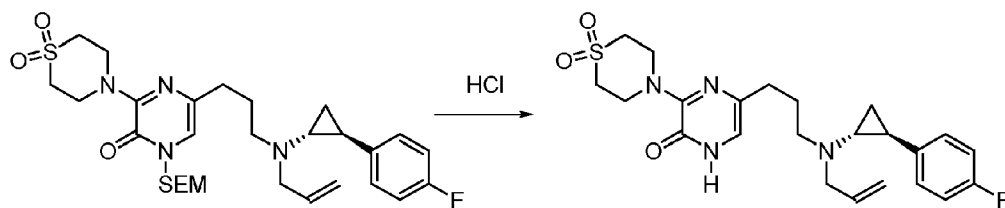
El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el Intermedio 8-5 (1,30 g, 3,11 mmol, 1,00 equivalente) para dar 1,0 g (77,29 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

5



5-(3-[[1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil] (2-propen-1-il)amino]propil)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]pirazin-2((1H)-ona (Intermedio 8-7) La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del intermedio 1-7 se usó con el Intermedio 8-6 (1,0 g, 2,40 mmol, 1 equivalente) para dar 900 mg (63,35 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

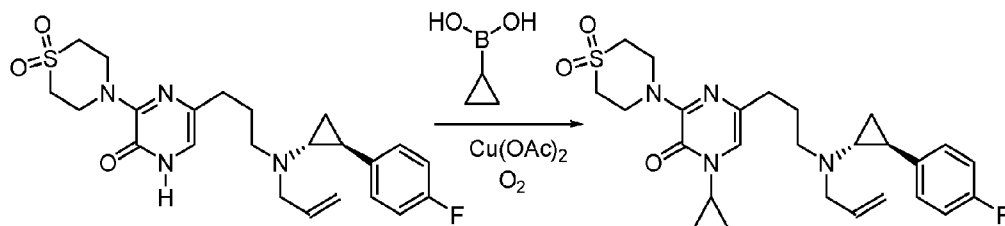
10



15

5-(3-[[1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil] (2-propen-1-il)amino]propil)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-pirazin-2((1H)-ona (Intermedio 8-8) La etapa de desprotección para preparar el ejemplo 2 a partir del intermedio 2-7 se usó con el Intermedio 8-7 (900 mg, 1,52 mmol, 1 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH (15:1) para dar 700 mg (99,71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

20

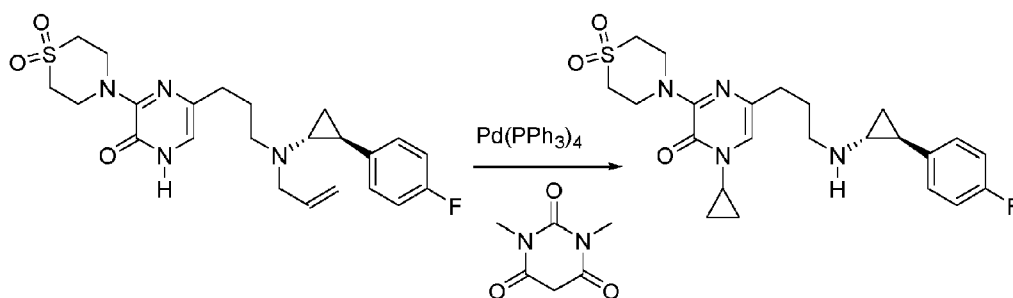


5-(3-[[1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil] (2-propen-1-il)amino]propil)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-ciclopropilpirazin-2((1H)-ona (Intermedio 8-9)

25

El Intermedio 8-8 (700 mg, 1,52 mmol, 1 equivalente) se combinó con ácido ciclopropilborónico (196 mg, 2,28 mmol, 1,5 equivalentes), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (276,0 mg, 1,52 mmol, 1 equivalente) y TÉA (461,5 mg, 4,56 mmol, 3 equivalentes) en CH_2Cl_2 (40 ml). Se añadió oxígeno a la mezcla y la solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 300 mg (39,43 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

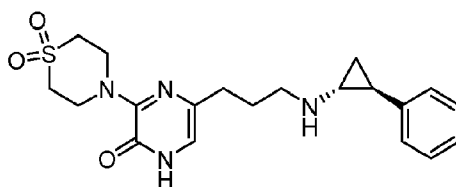
30



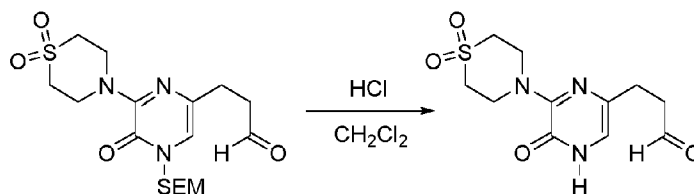
5 **1-Ciclopropil-3-[1,1-dioxidotiormolino]-5-[3-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]pirazin-2((1H)-ona** Una solución del producto de la etapa anterior (300 mg, 0,60 mmol, 1 equivalente), 1,3-dimetil-1,3-diazinano-2,4,6-triona (280,5 mg, 1,80 mmol, 3 equivalentes) y Pd(PPh₃)₄ (140 mg, 0,12 mmol, 0,2 equivalentes) en THF (30 ml) se agitó durante 2 horas en atmósfera de N₂ a 50 °C. El producto bruto se purificó usando el Procedimiento cromatográfico A (10 % a 58 % de CH₃CN en 9 min), para producir 52,1 mg (18,88 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

10 LC-MS: (ES,m/z): 461 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,18-7,14 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,28-4,26 (m, 4H), 3,28-3,19 (m, 3H), 3,16-3,11 (m, 4H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 2H).

15 EJEMPLO 9

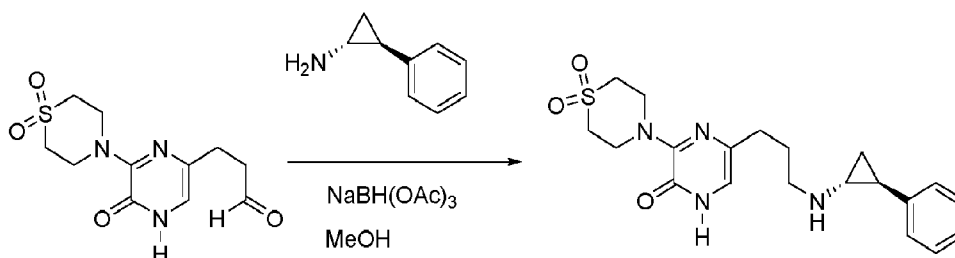


3-(1,1-Dioxidotiormolino)-5-(3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)propil)pirazin-2((1H)-ona



20

25 **3-[6-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-5-(4H)-oxopirazin-2-il]-propanal** La etapa de desprotección para preparar el ejemplo 2 a partir del intermedio 2-7 se usó con el Intermedio 8-6 (600 mg, 1,44 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ /MeOH (15:1) para dar 400 mg (96,97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

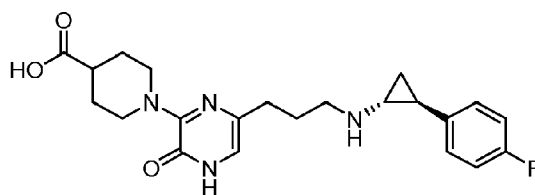


30 **3-(1,1-Dioxidotiormolino)-5-(3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-propil)pirazin-2((1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 utilizado con el producto de la etapa anterior (400 mg, 1,40 mmol, 1 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (28 % a 50 % de CH₃CN en 8 minutos, Tr: 7,02 min) para proporcionar 85,3 mg (15 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35 LC-MS: (ES,m/z): 403 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,27-7,17 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 4H), 3,11-3,04 (m, 4H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H),

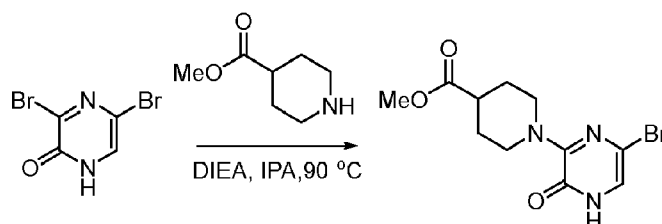
1,90-1,80 (m, 3H), 1,06-0,94 (m, 2H).

EJEMPLO 10



5

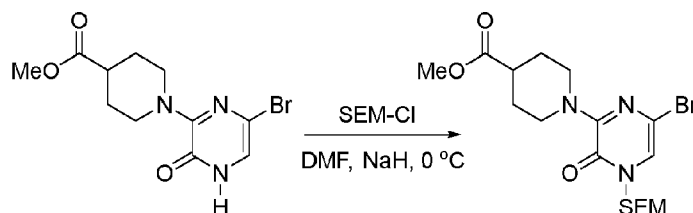
Ácido 1-[6-(3-[[[1R,2S]-2-[4-fluorofenil]ciclopropil]amino]propil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico



10

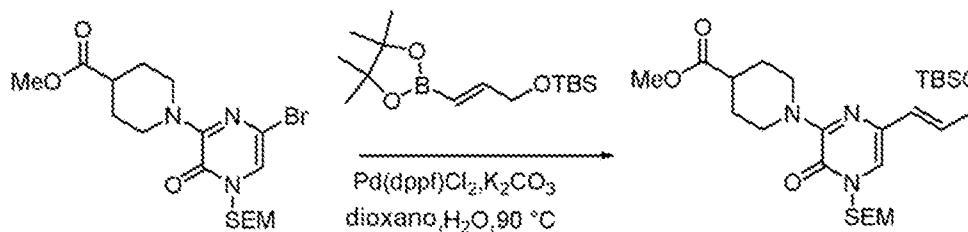
1-(6-bromo-3(4H)-oxopirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (Intermedio 10-1) El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,39 mmol, 1,00 equivalente) y piperidin-4-carboxilato de metilo (8,4 g, 58,67 mmol, 1,49 equivalentes), usando 12 horas de tiempo de reacción a 90 °C, proporcionando 10 g (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15



20

1-(6-bromo-3(4H)-oxo-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo El procedimiento para preparar el Intermedio 4-2 se usó con el Intermedio 10-1 (5 g, 15,82 mmol, 1,00 equivalente) para dar 4 g (57 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

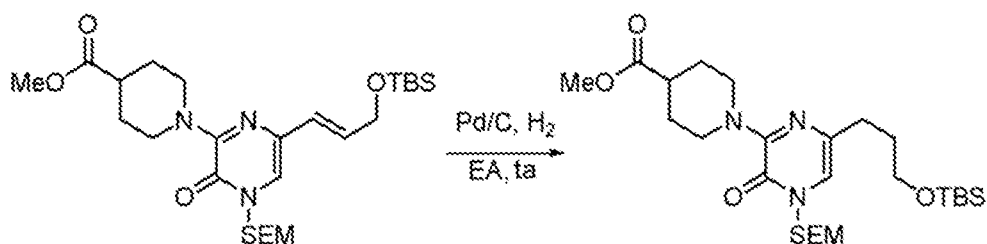


25

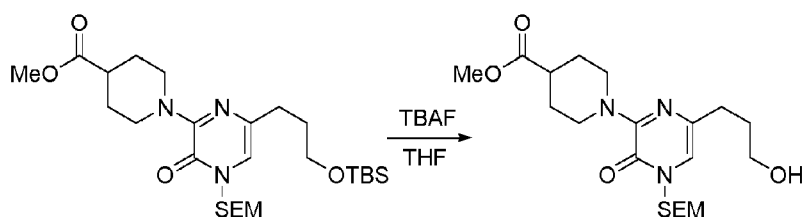
1-[6-[(1E)-3-[[[tert-butildimetilsilil]oxi]prop-1-en-1-il]-3(4H)-oxo-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4-dihidropirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo

El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el producto de la etapa anterior (4 g, 8,96 mmol), usando un tiempo de reacción de 2 horas, para dar 1,7 g (35 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

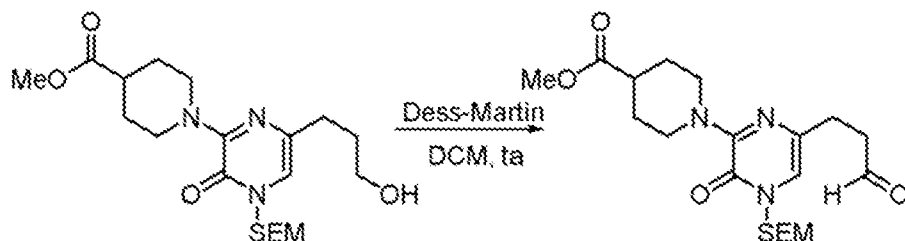
30



- 5 **1-(6-[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propil]-3(4*H*)-oxo-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (1,8 g, 3,35 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,7 g (94 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



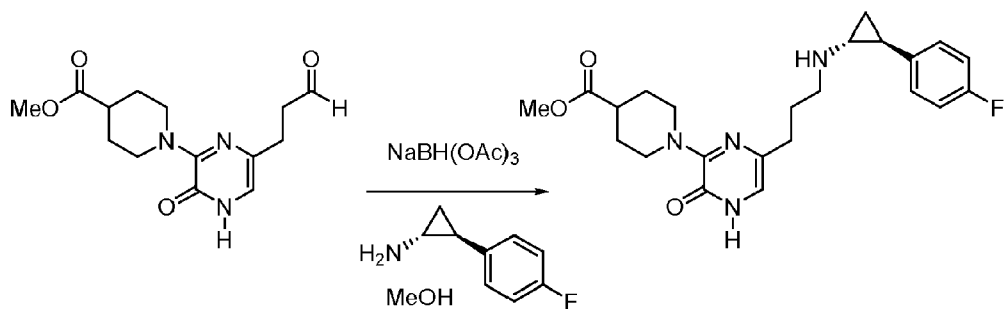
- 10 **1-[6-(3-hidroxipropil)-3(4*H*)-oxo-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-5 se usó con el producto de la etapa anterior (1,7 g, 3,15 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 0,8 g (60 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



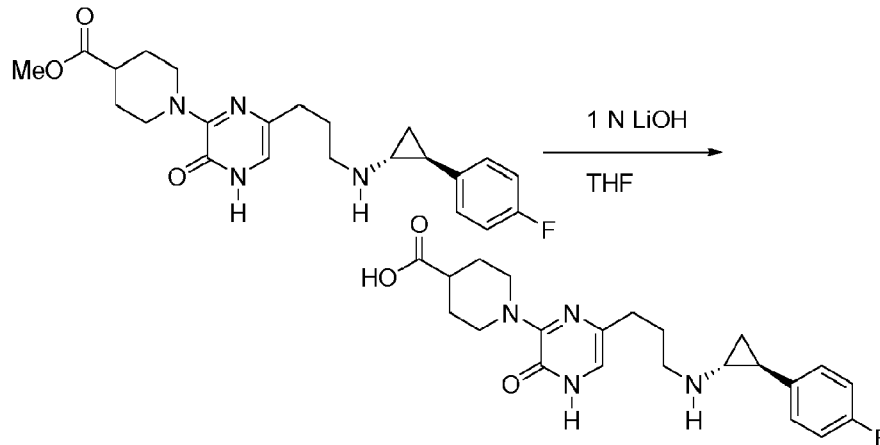
- 15 **1-(3(4*H*)-oxo-6-(3-oxopropil)-pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (800 mg, 1,88 mmol, 1,00 equivalente) para producir 0,45 g (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

20



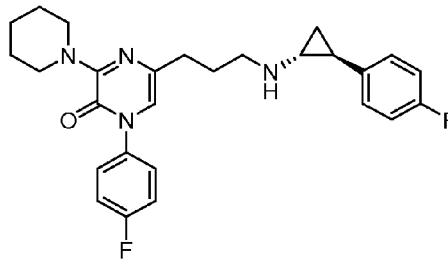
- 25 **1-[6-(3-[[1*R*,2*S*]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil)-3(4*H*)-oxopirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se usó con el producto de la etapa anterior (450 mg, 1,53 mmol, 1,00 equivalente) para dar 0,3 g (46 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro, que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.



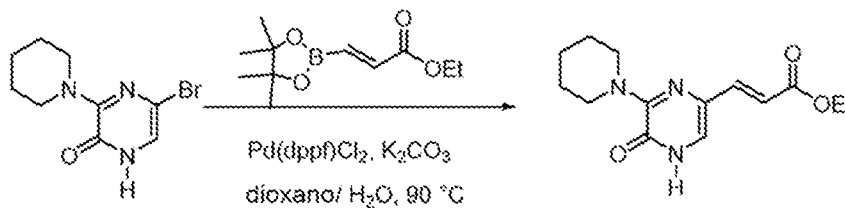
5 **Ácido 1-[6-(3-[[[1*R*,2*S*]-2-[4-fluorofenil]ciclopropil]amino]propil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico** Una solución del producto de la etapa anterior (300 mg, 0,70 mmol, 1,00 equivalente) y LiOH (80 mg, 3,34 mmol, 5,00 equivalentes) en THF (20 ml) y H₂O (3 ml) se agitó durante 2 horas a 25 °C, luego se concentró al vacío y se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (38,0 % a 50,0 % de CH₃CN en 8,2 min), para producir 82,6 mg (28 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

10 LC-MS: (ES,m/z): 415 [M+H]⁺.RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,23-7,07 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,82-6,69 (s, 1H), 4,78-4,32 (m, 2H), 3,02-2,78 (m, 4H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,28 (m, 3H), 2,27-2,02 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 4H), 1,81-1,51 (m, 2H), 1,38-1,01 (m, 2H).

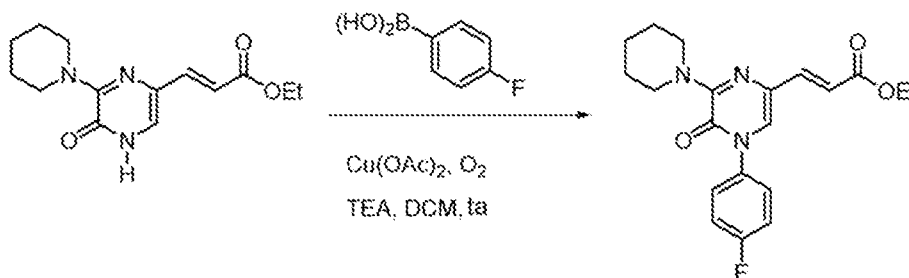
EJEMPLO 11



15 **1-[4-fluorofenil]-3-[piperidin-1-il]-5-[3-[[[1*R*,2*S*]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-pirazin-2((1*H*)-ona**

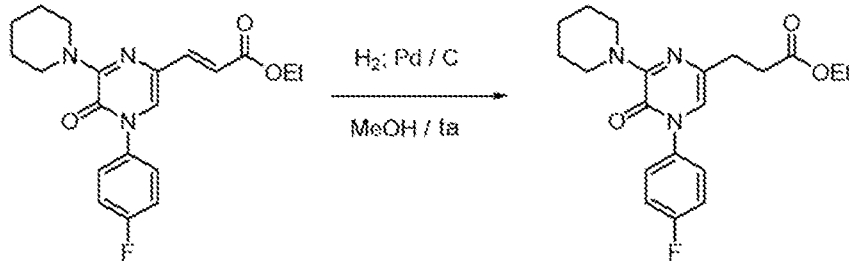


20 **(2*E*)-3-[6-(piperidin-1-il)-5(4*H*)-oxopirazin-2-il]propenoato de etilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 se usó con el Intermedio 6-1 para producir 2 g (47 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



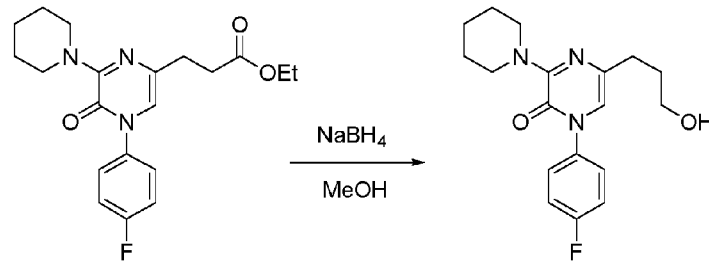
(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-6-(piperidin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]-propenoato de etilo El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se usó con el producto de la etapa anterior (2 g, 7,22 mmol, 1 equivalente) y ácido 4-fluorofenilborónico para proporcionar 1 g (37 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

5



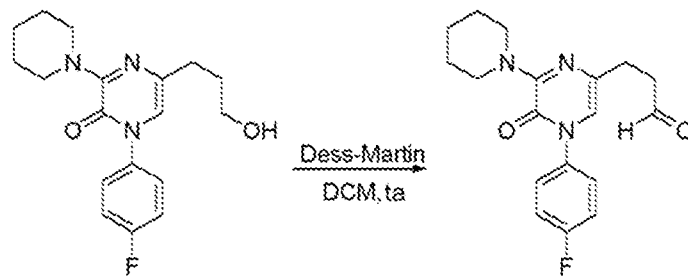
(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-6-(piperidin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]-propanoato de etilo El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (1 g, 2,70 mmol, 1,00 equivalente) para dar 1 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

10



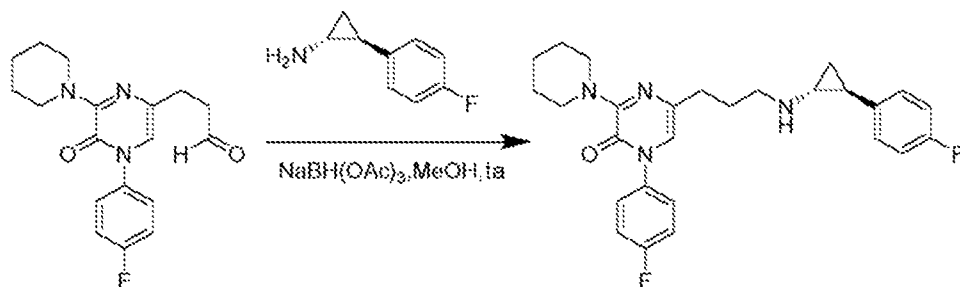
(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-6-(piperidin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]-propan-1-ol El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (1 g, 2,68 mmol, 1 equivalente), con un tiempo de reacción de 6 horas, para dar 500 mg (56 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15



(2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-6-(piperidin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]-propanal El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se aplicó al producto de la etapa anterior (500 mg, 1,51 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 300 mg (60 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

20



25

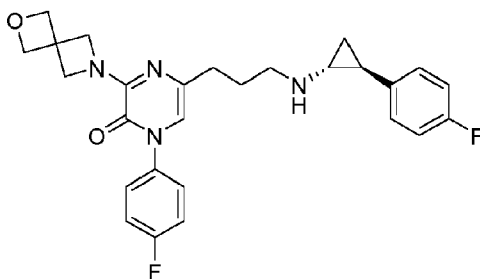
1-[4-fluorofenil]-3-[piperidin-1-il]-5-[3-[[1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-ciclopropil]amino]propil]-pirazin-2((1H)-ona La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la

etapa anterior (300 mg, 0,912 mmol, 1 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (35 % a 40 % de CH₃CN en 10 minutos, Tr: 8,12 minutos) para dar 68,9 mg (11 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

- 5 LC-MS: (ES, m/z): 465 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,45-7,42 (m, 2H), 7,30-7,26 (t, *J* = 17,2 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,09-7,04 (t, *J* = 17,2 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,77-3,75 (m, 4H), 3,30-3,28 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 6H), 1,53-1,48 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H).

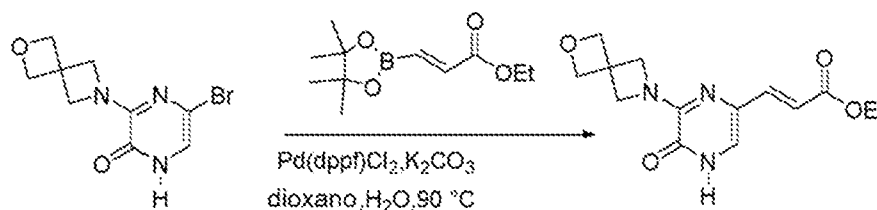
EJEMPLO 12

10

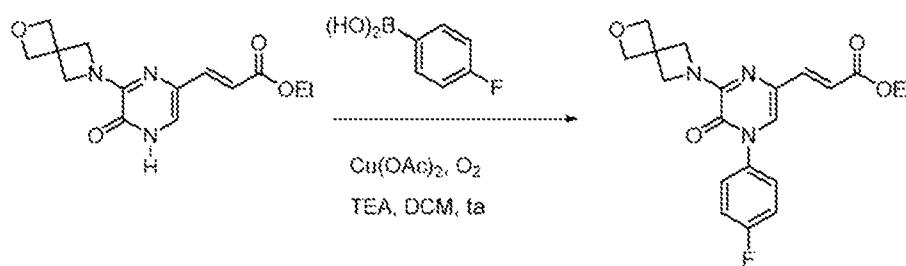


1-[4-fluorofenil]-5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]pirazin-2-il]ona

15

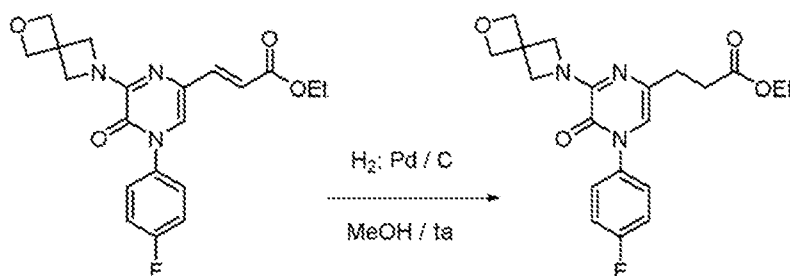


20 **(E)-3-[6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxopirazin-2-il]prop-2-enoato de etilo (Intermedio 12-1)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 se usó con el Intermedio 7-1 (3,6 g, 13,23 mmol) con 2 horas de tiempo de reacción a 90 °C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 1,7 g (44 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

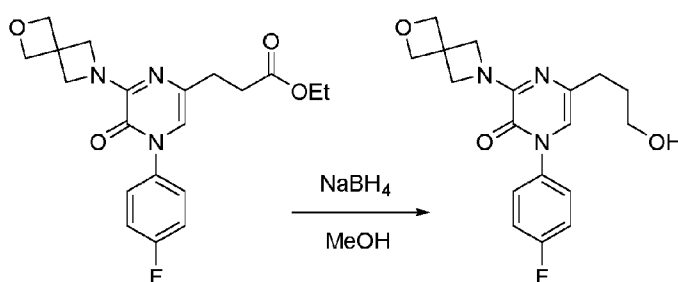


- 25 **(E)-3-[4-(4-fluorofenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxopirazin-2-il]prop-2-enoato de etilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se utilizó con el Intermedio 12-1 (2 g, 6,87 mmol, 1,00 equivalente) y ácido 4-fluorofenilborónico (1,4 g, 10,01 mmol, 1,50 equivalentes). El producto impuro se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 0,7 g (26 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

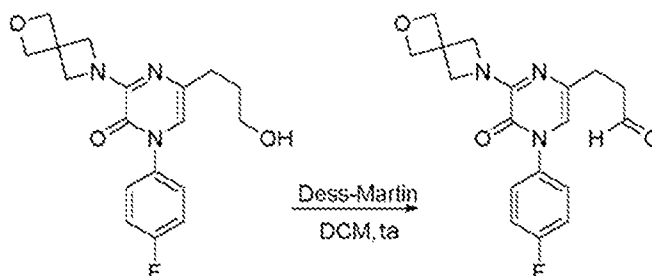
30



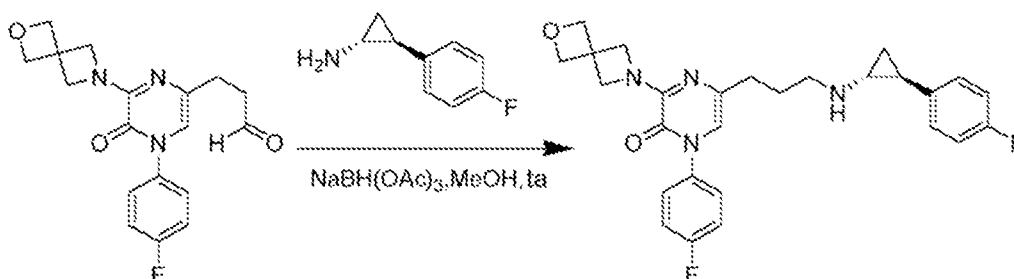
- 5 **3-[4-(4-fluorofenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxo-pirazin-2-il]propanoato de etilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el producto de la etapa anterior (850 mg, 2,21 mmol, 1,00 equivalente) para producir 0,7 g (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



- 10 **3-[4-(4-fluorofenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxo-pirazin-2-il]propan-1-ol** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (700 mg, 1,81 mmol, 1,00 equivalente), para proporcionar 0,4 g (64 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



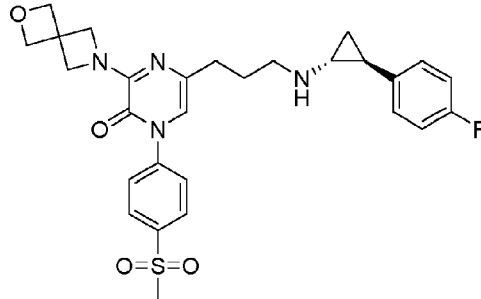
- 15 **3-[4-(4-fluorofenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxo-pirazin-2-il]propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (500 mg, 1,45 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 0,28 g (56 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



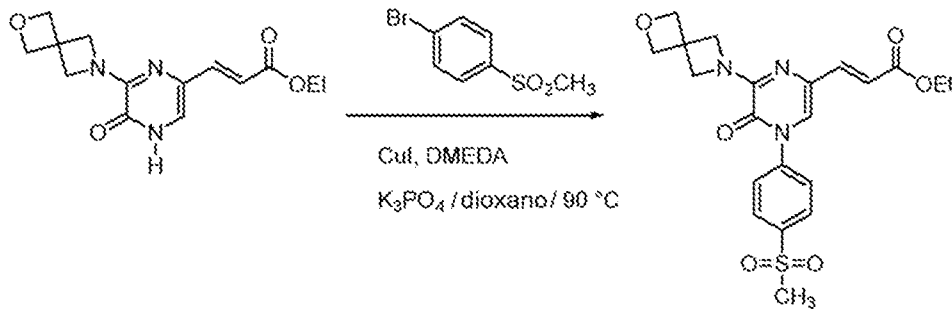
- 20 **1-[4-fluorofenil]-5-[3-[[1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]pirazin-2((1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (280 mg, 0,82 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (35,0 % a 52,0 % de CH₃CN en 8,8 min), para dar 75,9 mg (19 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 25

LCMS: (ES,m/z): 479 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,45-7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 7,00 - 6,85 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,70 (s, 4H), 4,40 (s, 4H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 3H), 1,10-0,89 (m, 2H).

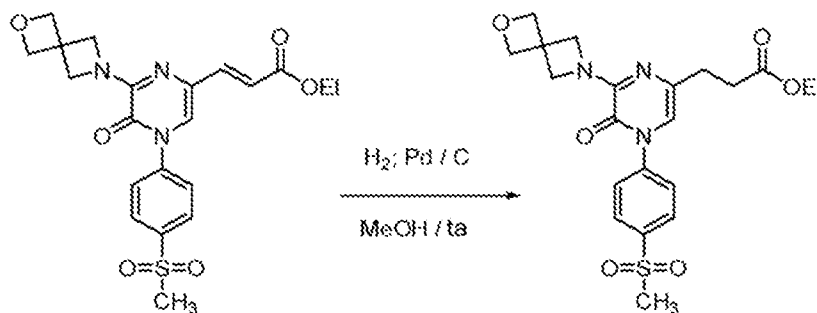
5 EJEMPLO 13



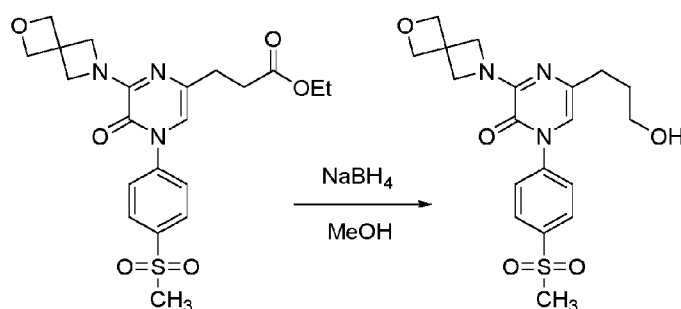
10 **5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]pirazin-2(1H)-ona**



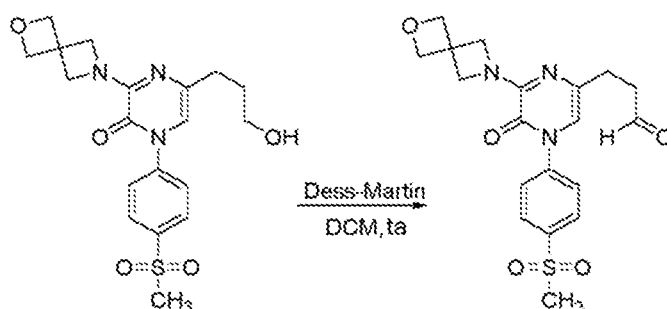
15 **(*E*)-3-[4-(4-metilsulfonilfenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4*H*)-oxopirazin-2-il]prop-2-enoato de etilo (Intermedio 13-1)** Una solución del Intermedio 12-1 (2 g, 6,87 mmol, 1,00 equivalente), 1-bromo-4-metanosulfonilbenzo (2,4 g, 10,21 mmol, 1,50 equivalentes), N,N-dimetiletildiamina (480 mg, 5,45 mmol, 0,80 equivalentes), K₃PO₄ (4,3 g, 20,26 mmol, 3,00 equivalentes), CuI (520 mg, 2,73 mmol, 0,40 equivalentes) en dioxano (100 ml) se agitó durante 6 horas a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 1,3 g (43 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



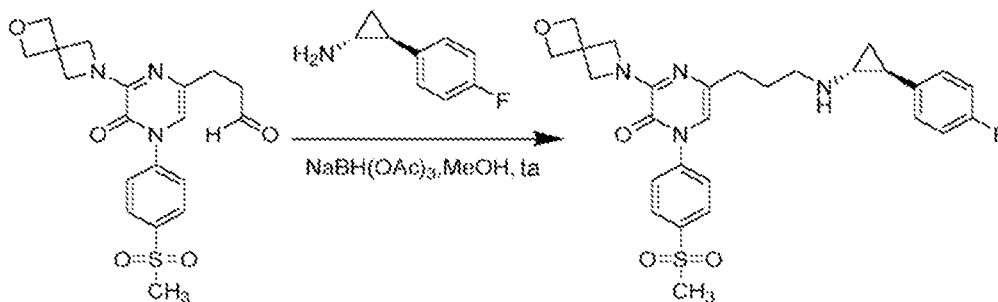
25 **3-[4-(4-metilsulfonilfenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4*H*)-oxopirazin-2-il]propanoato de etilo** Se usó el procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 con el producto de la etapa anterior (1,3 g, 2,92 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,0 g (77 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



- 5 **3-[4-(4-Metilsulfonilfenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxopirazin-2-il]propan-1-ol** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (1,0 g, 2,23 mmol, 1,00 equivalente), usando 4 horas de tiempo de reacción a temperatura ambiente, para proporcionar 0,4 g (44 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



- 10 **3-[4-(4-Metilsulfonilfenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxopirazin-2-il]propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 0,99 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 150 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

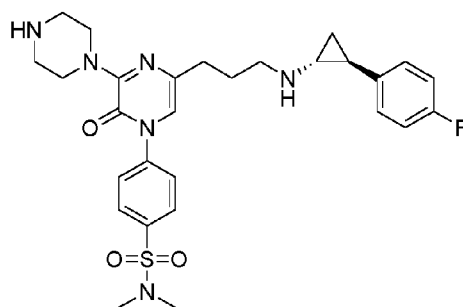


- 15 **5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 Se utilizó con el producto de la etapa anterior (150 mg, 0,37 mmol). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (42 % a 45 % de CH_3CN en 7 minutos, Tr: 6,7 minutos) para dar 11,1 g (6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

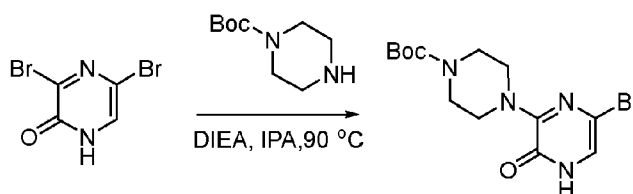
LCMS: (ES, m/z): 539 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 8,12-8,01 (m, 2H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,09-6,86 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 4,72 (s, 4H), 4,42 (s, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,73 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 3H), 1,10-0,88 (m, 2H).

25

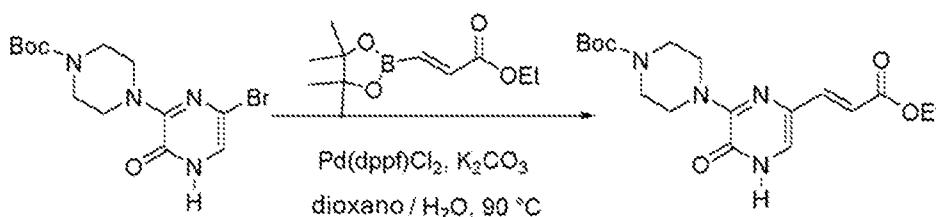
EJEMPLO 14



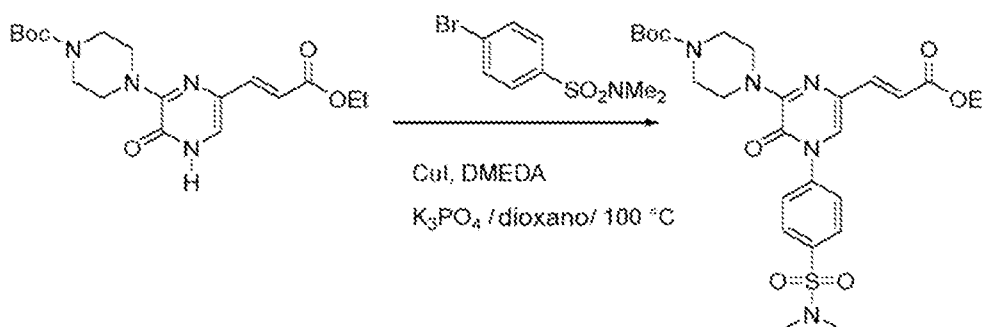
5 **4-[5-(3-((1R,2S)-2-[4-fluorofenil]ciclopropil)amino)propil)-2-oxo-3-(piperazin-1-il)pirazin-1(2H)-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida**



10 **4-(6-bromo-3(4H)-oxopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 14-1)** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (20 g, 78,78 mmol, 1,00 equivalente) y *tert*-piperazin-1-carboxilato de butilo (22 g, 118,12 mmol, 1,50 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:20) para dar 25 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

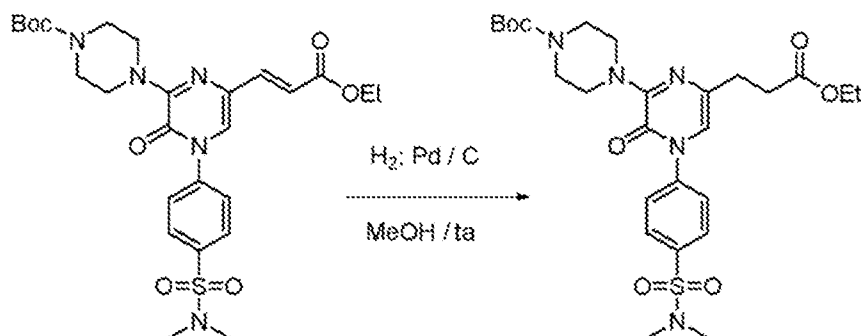


15 **4-[6-[(E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-3(4H)-oxopirazin-2-il]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 14-2)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 se usó con el Intermedio 14-1 (4 g, 11,14 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:10) para dar 1 g (24 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

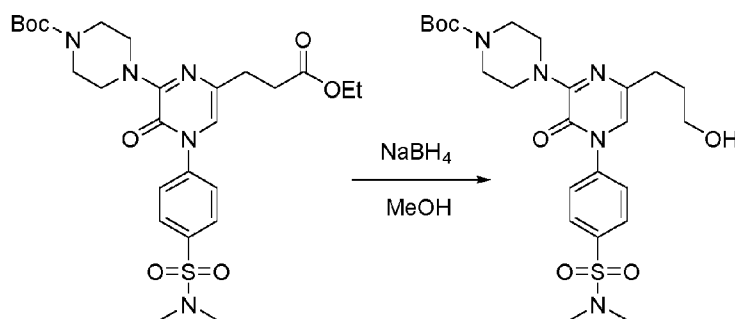


25 **4-[4-[4-((dimetilamino)sulfonyl)fenil]-6-[(E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-3(4H)-oxopirazin-2-il]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 14-3)**

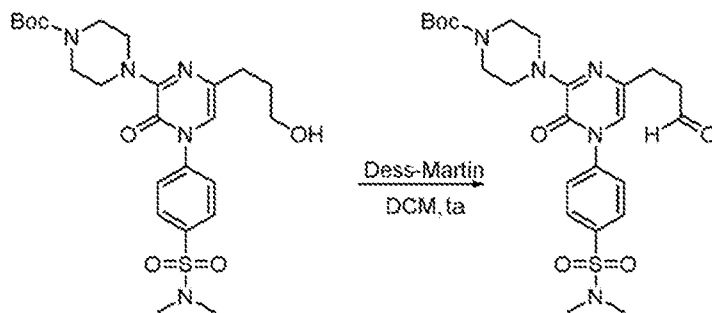
El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el Intermedio 14-2 (2 g, 5,29 mmol, 1,00 equivalente) y 4-bromo-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida (2,1 g, 7,95 mmol, 1,50 equivalentes). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (10:1) para proporcionar 1 g (34 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



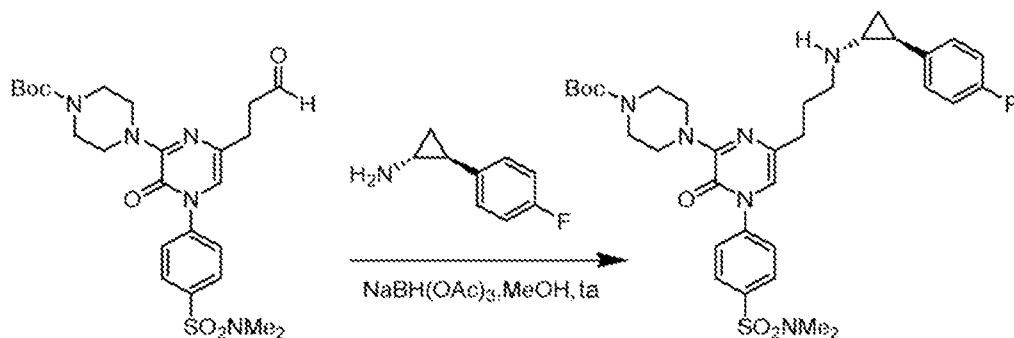
- 5 **4-[4-[4-((dimetilamino)sulfonyl)fenil]-6-(3-etoxi-3-oxopropil)-3(4H)-oxopirazin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 14-4)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el Intermedio 14-3 (1 g, 1,78 mmol, 1,00 equivalente) para dar 0,8 g (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



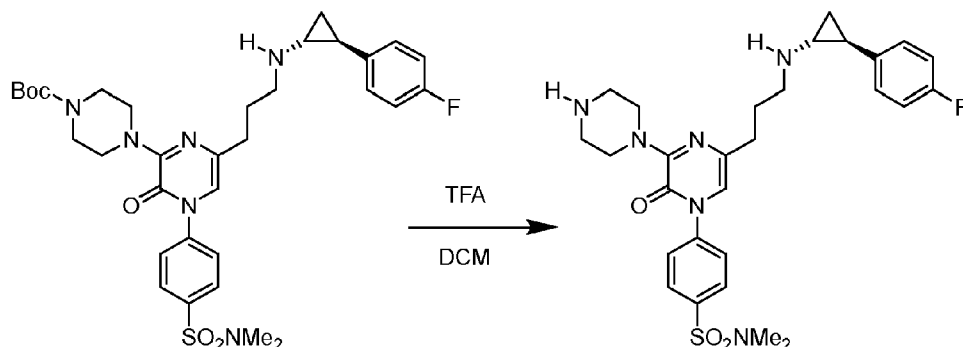
- 10 **4-[4-[4-((dimetilamino)sulfonyl)fenil]-6-(3-hidroxiopropil)-3(4H)-oxopirazin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 14-5)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el Intermedio 14-4 (800 mg, 1,42 mmol, 1,00 equivalente) para dar 520 mg (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



- 15 **4-[4-[4-((dimetilamino)sulfonyl)fenil]-3(4H)-oxo-6-(3-oxopropil)-pirazin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 14-6)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el Intermedio 14-5 (520 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente) para dar 370 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



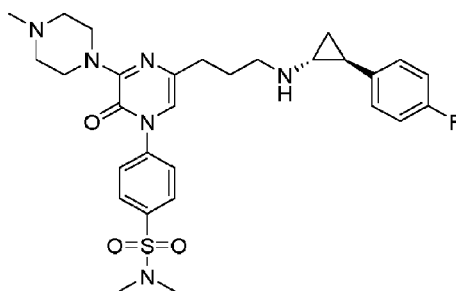
5 **4-[4-[4-((dimetilamino)sulfonyl)fenil]-6-(3-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3(4H)-oxopirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 14-7)** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se usó con el Intermedio 14-6 (370 mg, 0,71 mmol). El producto impuro se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc, para dar 300 mg (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



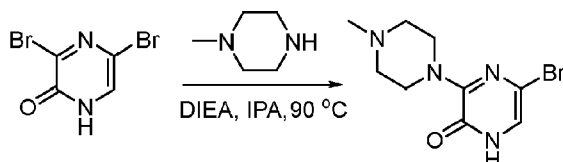
10 **4-[5-(3-[[[(1R,2S)-2-[4-fluorofenil]ciclopropil]amino]propil]-2-oxo-3-(piperazin-1-il)pirazin-1(2H)-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida (Ejemplo 14)** Una solución del Intermedio 14-7 (300 mg, 0,46 mmol, 1,00 equivalente) y TFA (3 ml) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. El pH se ajustó a 7 con NaHCO₃ (5 mM). La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto impuro (2 ml) se purificó mediante HPLC preparatoria (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10), columna: Atlantis HILIC OBD, tamaño de partícula: 5 µM, tamaño de columna: 19 × 150mm, fase móvil: H₂O (NH₄HCO₃ 10 mM + 0.1 % de NH₃)/CH₃CN, 42,0 % a 44,0 % de CH₃CN en 8 min, detector, UV 254/210 nm) para dar 56,9 mg (22 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 LC-MS: (ES, m/z): 555 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,96-7,89 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,77 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,81-2,71 (m, 8H), 2,47 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,10-0,92 (m, 2H).

EJEMPLO 15

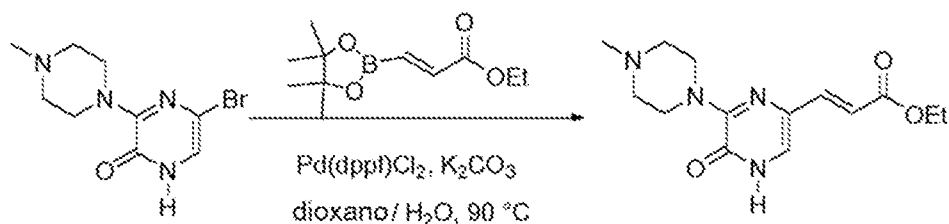


25 **4-[5-(3-[[[(1R,2S)-2-[4-fluorofenil]ciclopropil]amino]propil]-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida**

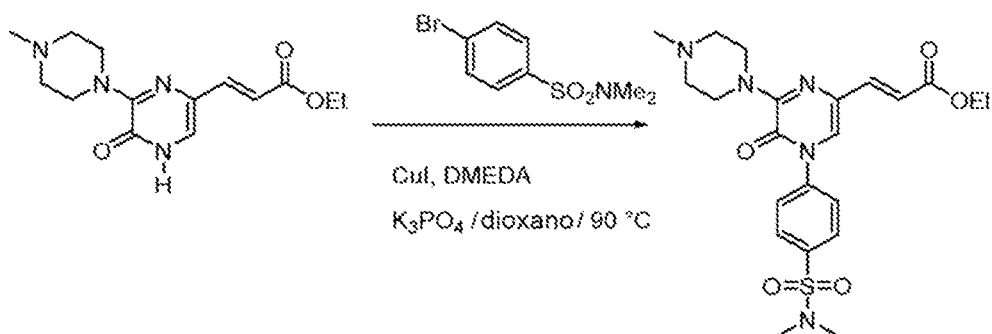


30 **5-Bromo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 15-1)**

35 El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,39 mmol, 1,00 equivalente) y 1-metilpiperazina (4,78 g, 47,72 mmol, 1,21 equivalentes), para proporcionar 10,2 g (95 %) del compuesto del título como un sólido de color pardo.

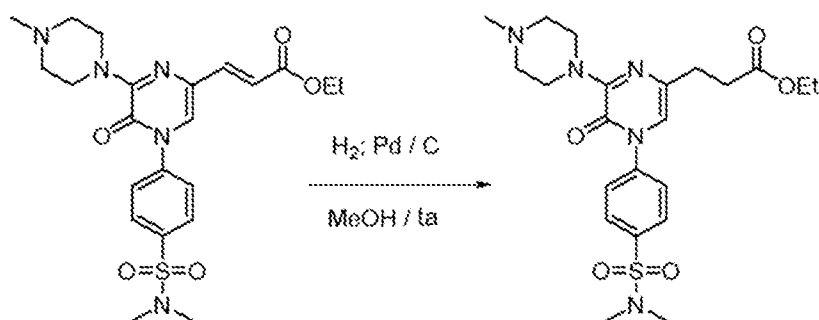


5 **(E)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]prop-2-enoato de etilo (Intermedio 15-2)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 se usó con el Intermedio 15-1 (5 g, 18,31 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 2 g (37 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

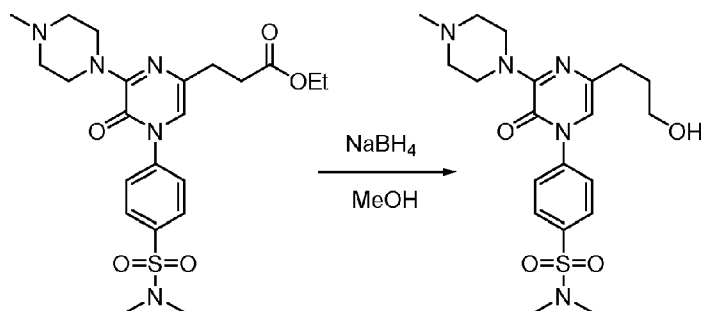


10 **(E)-3-[4-[4-[N,N-dimetilsulfamoil]fenil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]prop-2-enoato de etilo (intermedio 15-3)** El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el Intermedio 15-2 (2,0 g, 6,84 mmol, 1,00 equivalente) y 4-bromo-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida y 4-bromo-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida (2,7 g, 10,26 mmol, 1,50 equivalentes), usando 16 horas de tiempo de reacción a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para dar 1,25 g (38,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

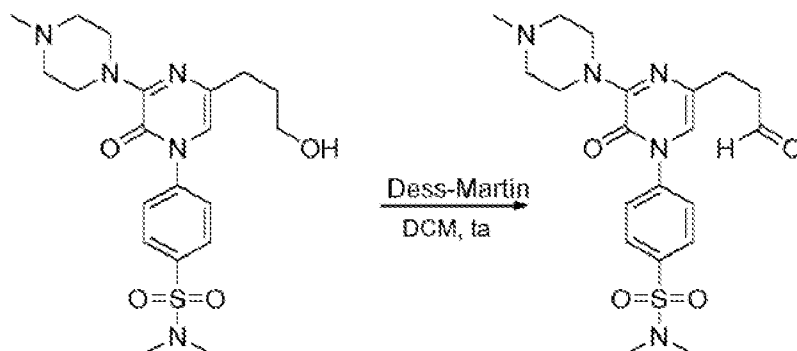
15



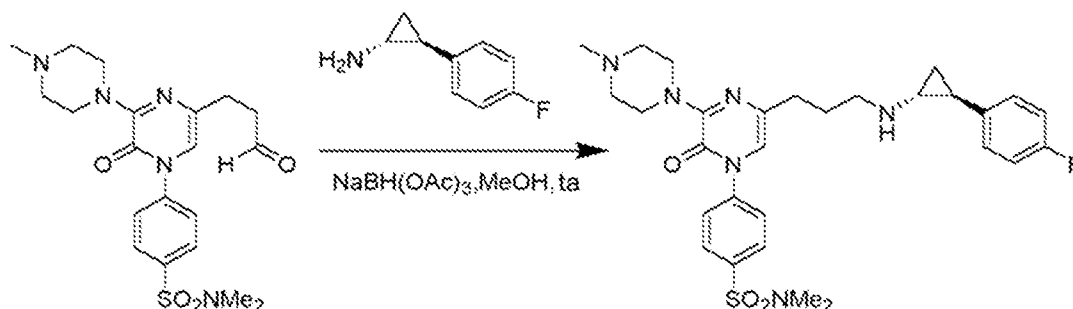
20 **3-[4-[4-[N,N-dimetilsulfamoil]fenil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]propanoato de etilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el Intermedio 15-3 (1,25 g, 2,63 mmol, 1,00 equivalente) y Pd/C (125 mg), con un tiempo de reacción de 2 horas, para dar 1,2 g (95 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



5 **4-[5-(3-Hidroxipropil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (1,2 g, 2,52 mmol, 1,00 equivalente), usando un tiempo de reacción de 5 horas a temperatura ambiente, para dar 600 g (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



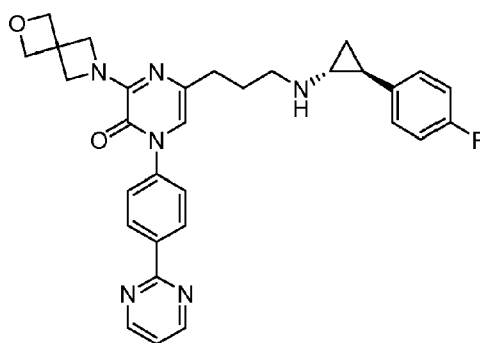
10 **N,N-dimetil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-5-(3-oxopropil)pirazin-1(2H)-il]bencenosulfonamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (600 mg, 1,38 mmol, 1,00 equivalente) para producir 300 mg (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.



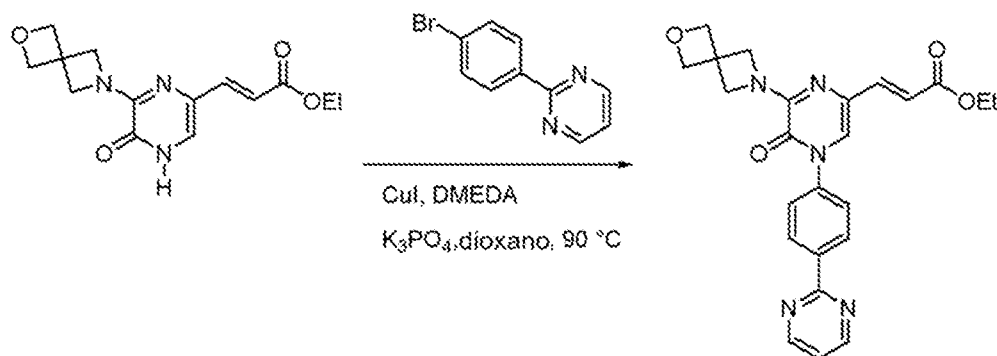
15 **4-[5-(3-[[[1R,2S]-2-[4-fluorofenil]ciclopropil)amino]propil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,69 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el procedimiento cromatográfico B (10,0 % a 29,0 % de CH₃CN en 8 minutos), para dar 15,1 mg (4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

20 LC-MS: (ES,m/z): 569 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,95- 7,92 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 2H), 4,95-4,80 (m, 2H), 3,65-3,45 (s, 2H), 3,35-3,15 (m, 6H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,76-2,71 (s, 6H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H).

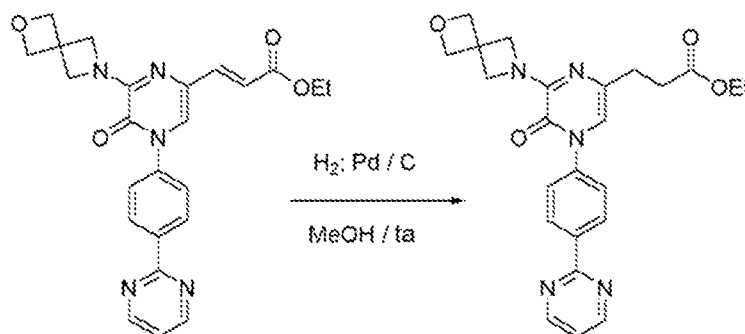
25 EJEMPLO 16



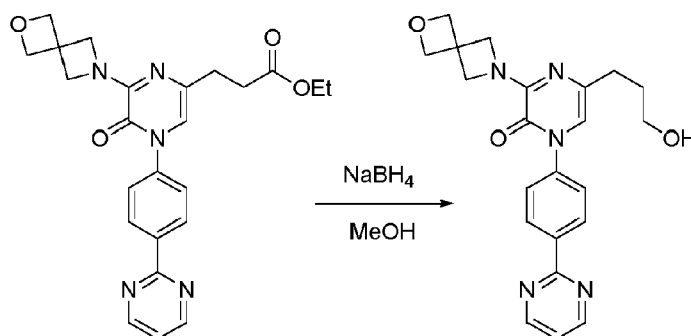
30 **5-[3-[[[1R,2S]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]pirazin-2(1H)-ona**



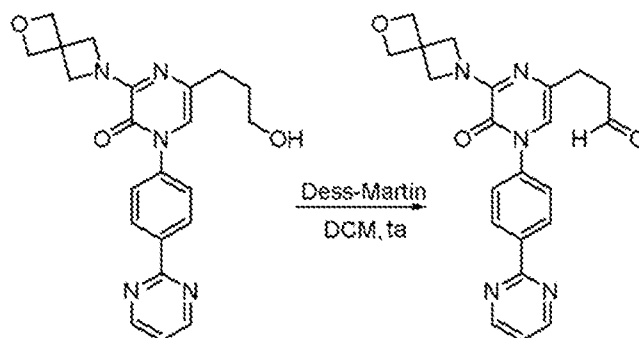
- 5 **(E)-3-(6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxo-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-pirazin-2-il)prop-2-enoato de etilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 15-3 se usó con el Intermedio 13-1 y 2-(4-bromofenil)pirimidina con un tiempo de reacción de 6 horas a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 2,0 g (44 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



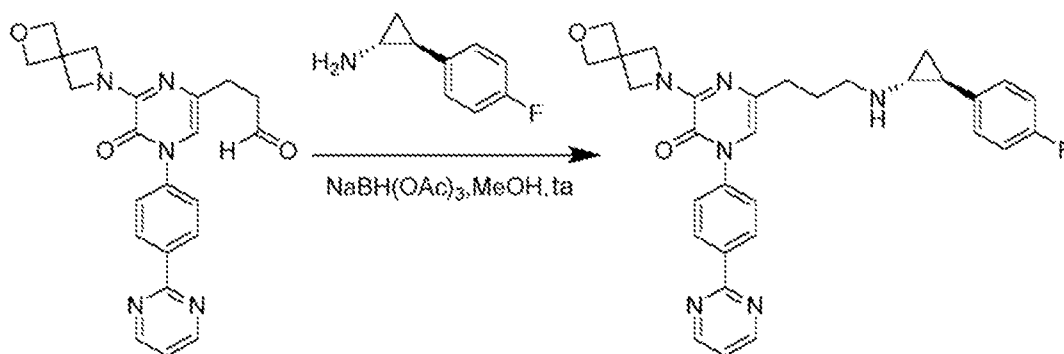
- 10 **3-(6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxo-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-pirazin-2-il)propanoato de etilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el producto de la etapa anterior (2 g, 4,49 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,8 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



- 15 **3-[4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxopirazin-2-il]propan-1-ol** Se usó el procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 con el producto de la etapa anterior (1,8 g, 4,02 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 0,4 g (25 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.
- 20



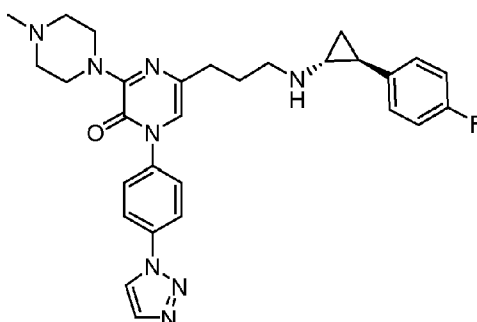
- 5 **3-[4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-6-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-5(4H)-oxopirazin-2-il]propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio **1-7** se usó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 0,99 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 0,12 g (30 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



- 10 **1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-[3-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]pirazin-2((1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (120 mg, 0,30 mmol). El producto impuro (4 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (50 % a 55 % de CH₃CN en 7 min, Tr: 6,35 min) para dar 13,1 g (8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 15 LCMS: (ES, m/z): 539 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 8,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,59-8,48 (m, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,10-6,86 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 4,83 (s, 4H), 4,43 (s, 4H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 3H), 1,11-0,90 (m, 2H).

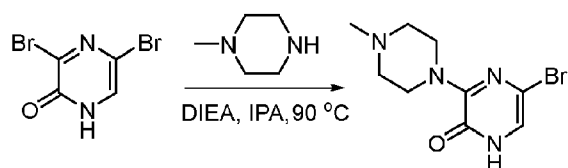
EJEMPLO 17

20



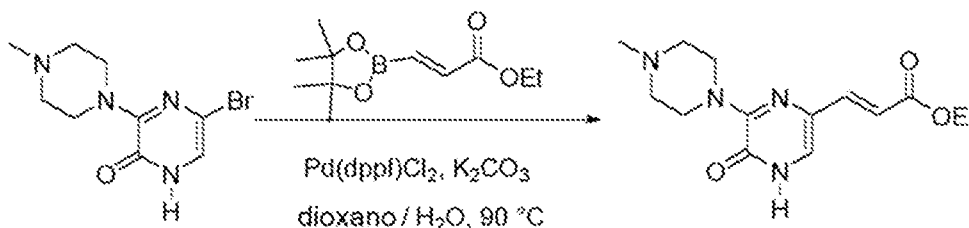
25 **1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-[3-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-ciclopropil]amino]propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]pirazin-2((1H)-ona**

25



5-Bromo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 17-1)

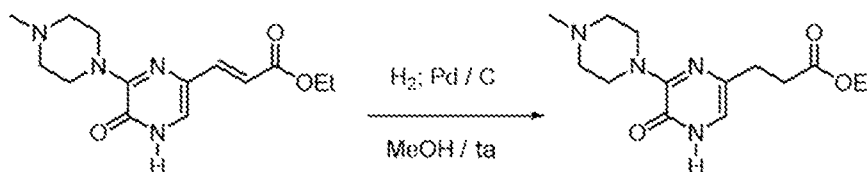
- 5 El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (20 g, 78,78 mmol, 1,00 equivalente) y 1-metilpiperazina (9,49 g, 94,90 mmol, 1,20 equivalentes). El producto impuro se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (8:1) para dar 16,0 g (74,1 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



10

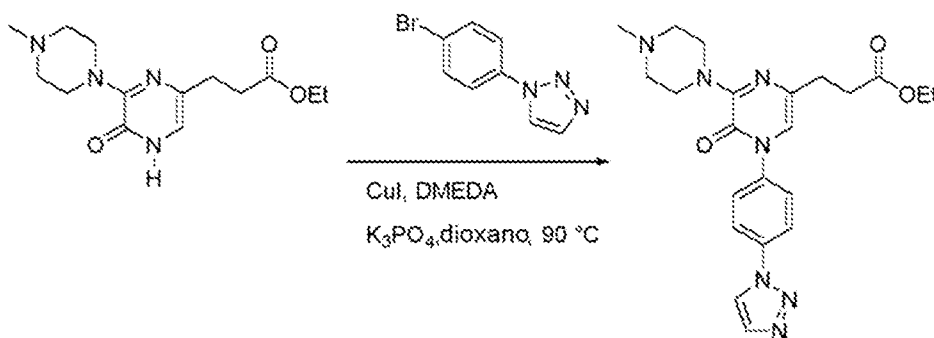
- (E)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]prop-2-enoato de etilo (Intermedio 17-2) El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 se usó con el Intermedio 17-1 (16,0 g, 58,61 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (6:1) para dar 9,0 g (52,4 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

15



20

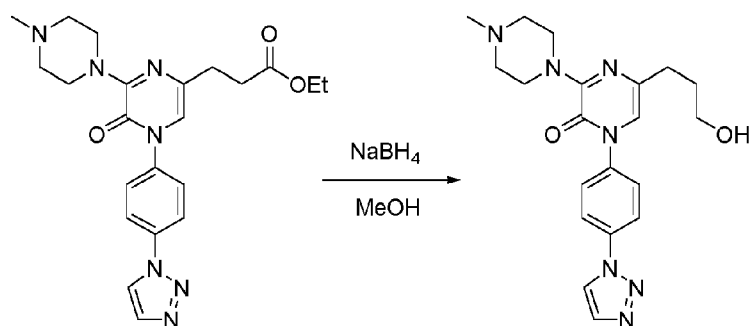
- 3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]propanoato de etilo (Intermedio 17-3) El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el Intermedio 17-2 (9,0 g, 30,72 mmol, 1,00 equivalente) para dar 8,9 g (98,2 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



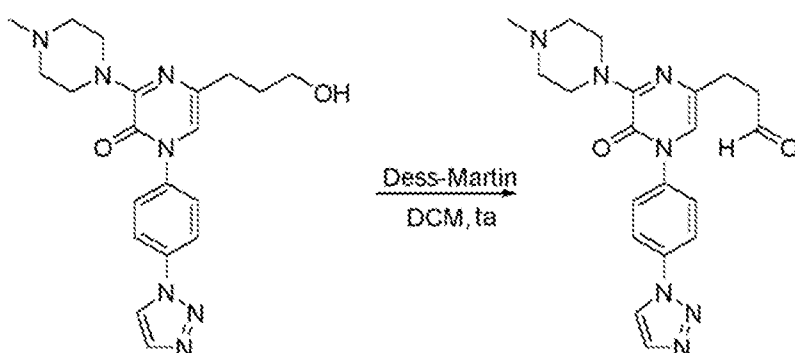
25

- 3-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propanoato de etilo El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el Intermedio 17-3 (2,9 g, 9,83 mmol, 1 equivalente) y 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (3,3 g, 14,73 mmol, 1,5 equivalente). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 1,2 g (27,9 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

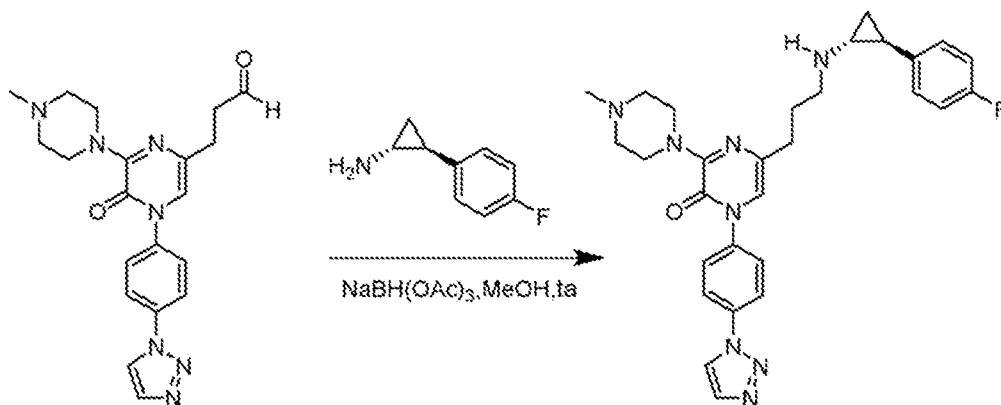
30



- 5 **3-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propan-1-ol** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (1,2 g, 2,74 mmol, 1 equivalente) para proporcionar 400 mg (36,9 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



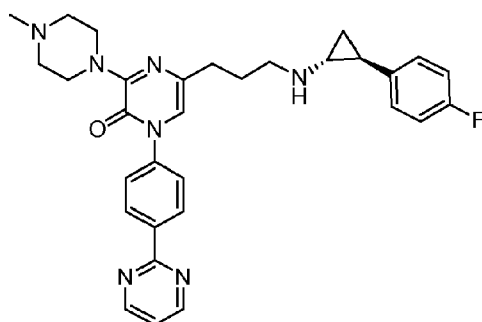
- 10 **3-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (350 mg, 0,88 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 160 mg (46 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.



- 15 **1-[4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (150 mg, 0,41 mmol). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (27 % a 60 % de CH₃CN, Tr: 10,13 min) para proporcionar 42,8 mg (21,25 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

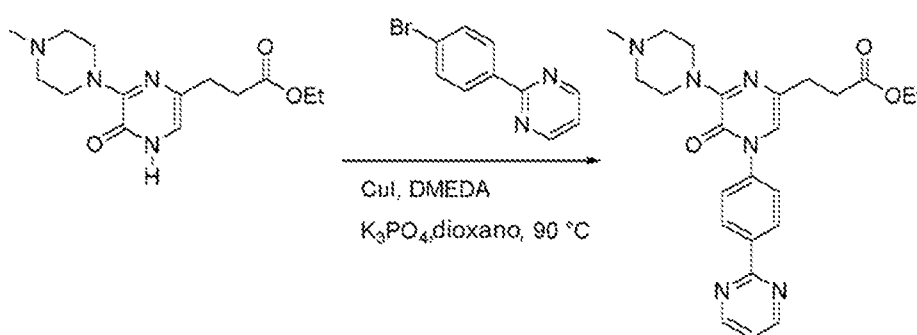
- 20 LC-MS: (ES, m/z): 529 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,60 (s, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,78 (m, 4H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56-2,40 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,10-0,88 (m, 2H).

- 25 EJEMPLO 18



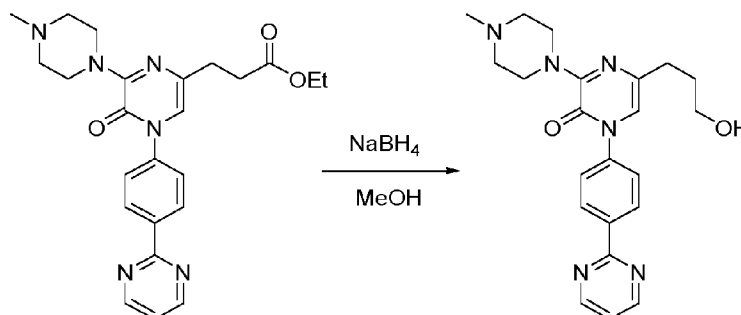
5-**[3-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona**

5

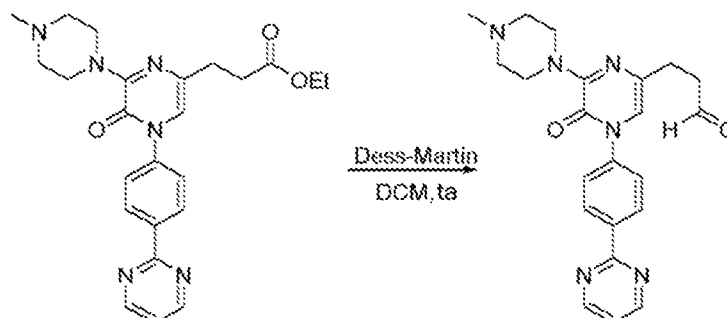


10 **3-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propanoato de etilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se utilizó con el Intermedio **17-3** (2,2 g, 7,46 mmol, 1 equivalente) y 2-(4-bromofenil)pirimidina (2,63 g, 11,12 mmol, 1,5 equivalentes). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 1,0 g (29,86 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

15

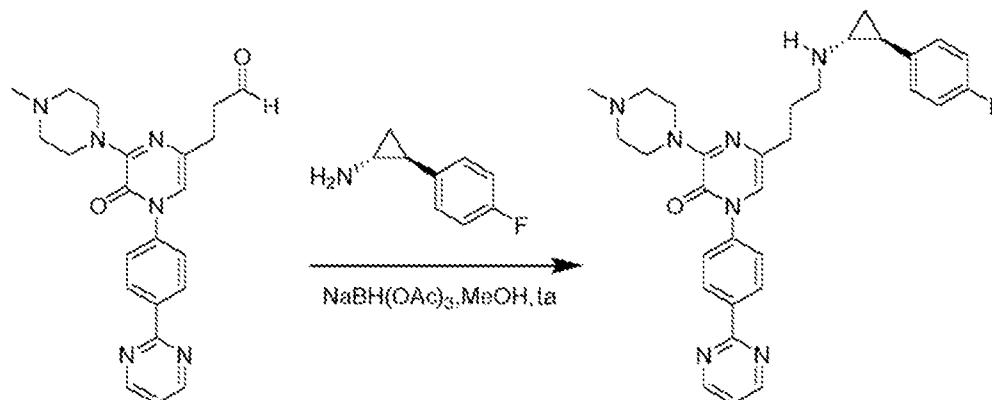


20 **3-(4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propan-1-ol** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 con el producto de la etapa anterior (800 mg, 1,78 mmol, 1 equivalente) para proporcionar 300 mg (41,37 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



20

3-(4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propanal El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,74 mmol, 1,00 equivalente) para producir 150 mg (50,25 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



5

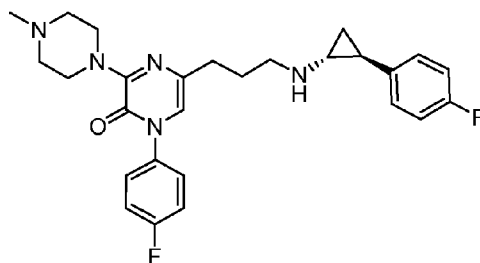
5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[4-metil-piperazin-1-il]-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (150 mg, 0,37 mmol). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico D (27 % a 60 % de CH₃CN, Tr: 10,13 min) para proporcionar 51,5 mg (25,75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10

LC-MS: (ES, m/z): 540 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,86 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,58-8,52 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 3H), 4,92-4,85 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 6H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,57 (t, *J* = 1,3 Hz, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,40-1,23 (m, 1H).

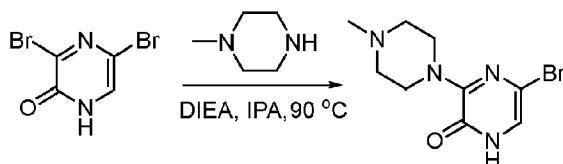
15

EJEMPLO 19



20

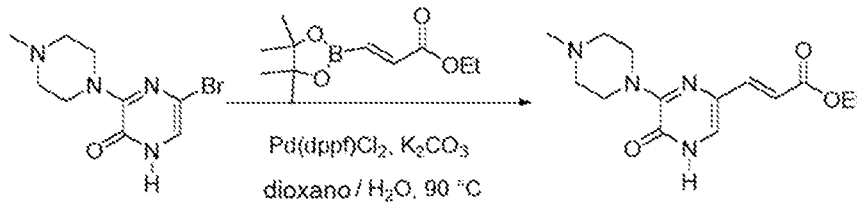
1-[4-fluorofenil]-5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona



25

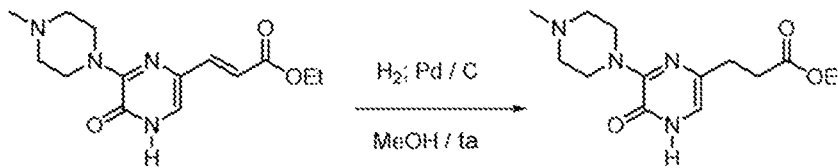
5-Bromo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-pirazin-2((1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,37 mmol, 1,00 equivalente) y 1-metilpiperazina (4,72 g, 47,24 mmol, 1,20 equivalentes). El producto impuro se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (8:1) para dar 10 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

30



(E)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]prop-2-enoato de etilo

5 El procedimiento para preparar el Intermedio 1-4 se utilizó con el producto de la etapa anterior (10 g, 36,63 mmol). El producto impuro se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (6:1) para dar 5,6 g (52 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

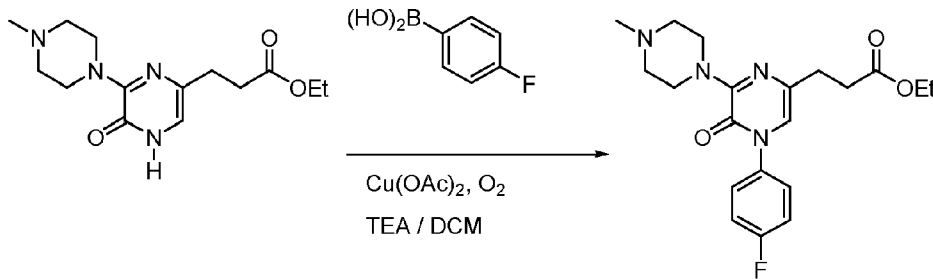


10

3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il]propanoato de etilo

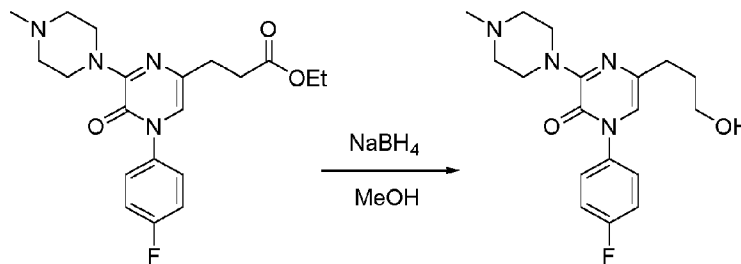
El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el producto de la etapa anterior (5,6 g, 19,18 mmol, 1,00 equivalente) para producir 5,5 g (98 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

15



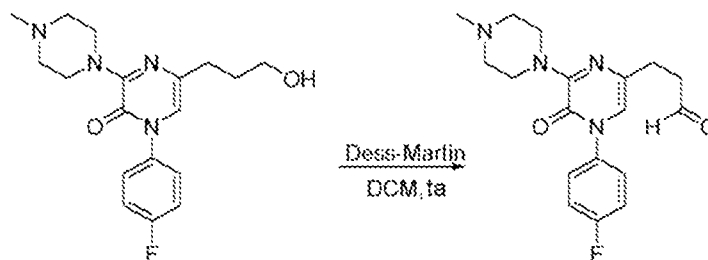
20 **3-(4-(4-fluorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propanoato de etilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se usó con el producto de la etapa anterior (1,5 g, 5,10 mmol, 1 equivalente) y ácido 4-fluorofenilborónico (1,07 g, 7,65 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 1 g (51 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

20

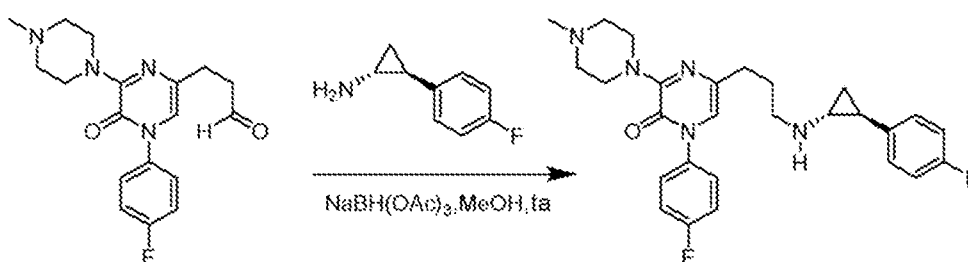


25

3-(4-(4-(4-fluorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propan-1-ol El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 con el producto de la etapa anterior (1 g, 2,58 mmol, 1 equivalente) para proporcionar 600 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



5 **3-(4-(4-fluorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (600 mg, 1,73 mmol, 1,00 equivalente) para producir 300 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

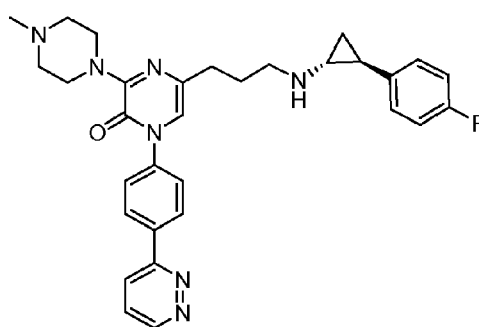


10 **1-[4-fluorofenil]-5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona**

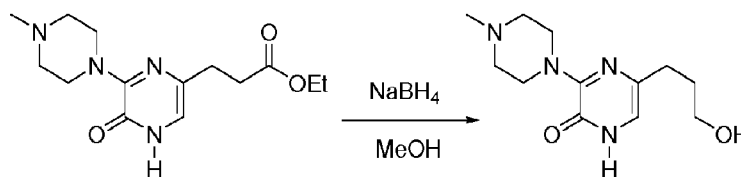
La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,87 mmol). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico B (48 % a 70 % de CH₃CN en 9 minutos), para dar 34 mg (8 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

15 LC-MS: (ES, m/z): 480 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,47-7,44 (s, 2H), 7,31-7,27 (t, *J* = 17,2 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,08-7,04 (t, *J* = 17,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,93-4,88 (m, 2H), 3,59-3,54 (s, 2H), 3,33-3,24 (m, 6H), 3,00-2,96 (m, 4H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H).

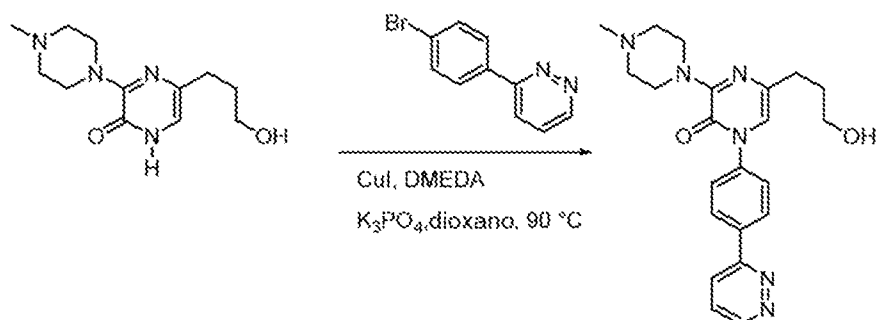
20 **EJEMPLO 20**



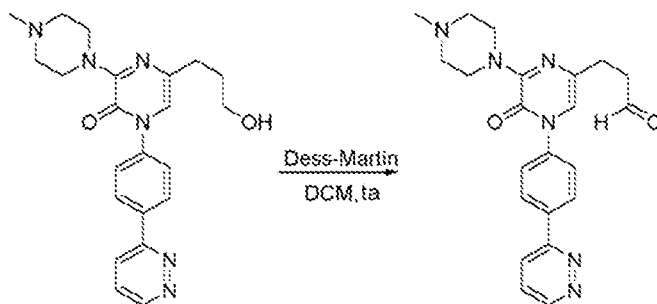
25 **5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[4-metilpiperazin-1-il]-1-[4-(piridazin-3-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona**



30 **5-(3-Hidroxipropil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se utilizó con el Intermedio **17-3** (1,0 g, 3,34 mmol, 1 equivalente) con un tiempo de reacción de 1 hora, para proporcionar 600 mg (69,96 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

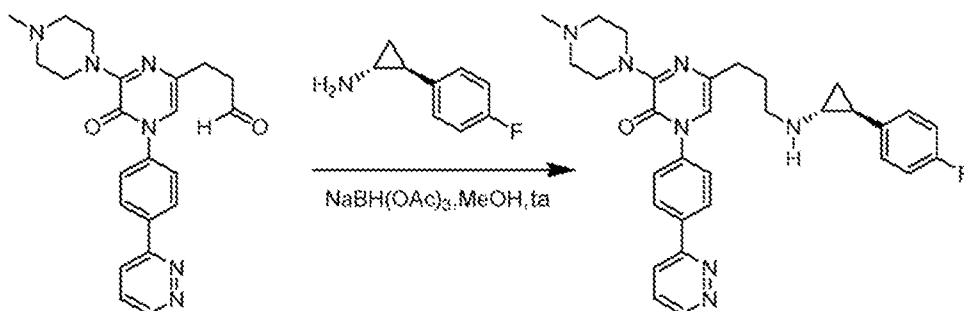


- 5 **3-(4-(4-(piridazin-3-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propan-1-ol** El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el producto de la etapa anterior (600 mg, 2,37 mmol, 1 equivalente) y 3-(4-bromofenil)piridazina (836 mg, 3,56 mmol, 1,5 equivalentes), usando un tiempo de reacción durante la noche a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para dar 600 mg (61,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



- 10 **3-(4-(4-(piridazin-3-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5(4H)-oxopirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,74 mmol, 1,00 equivalente) para producir 150 mg (50,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

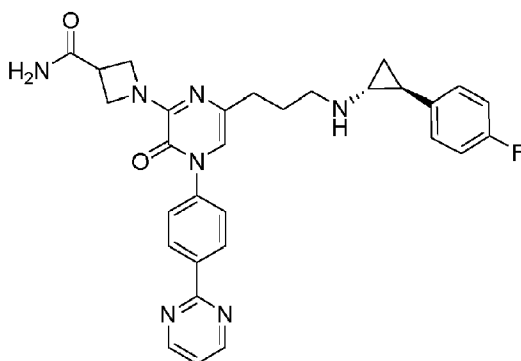
15



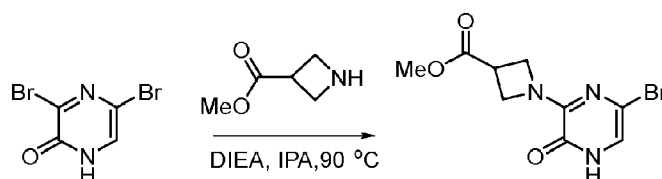
- 20 **5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[4-metil-piperazin-1-il]-1-[4-(piridazin-3-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (150 mg, 0,37 mmol). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (31 % a 68 % de CH₃CN en 8 minutos, Tr: 7,13 min) para proporcionar 29,7 mg (14,85 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 LC-MS: (ES, m/z): 540 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 9,16 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,28-8,18 (m, 3H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,96-6,84 (m, 3H), 3,85-3,73 (m, 4H), 2,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,57-2,41 (m, 6H), 2,34-2,24 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,10-0,89 (m, 2H).

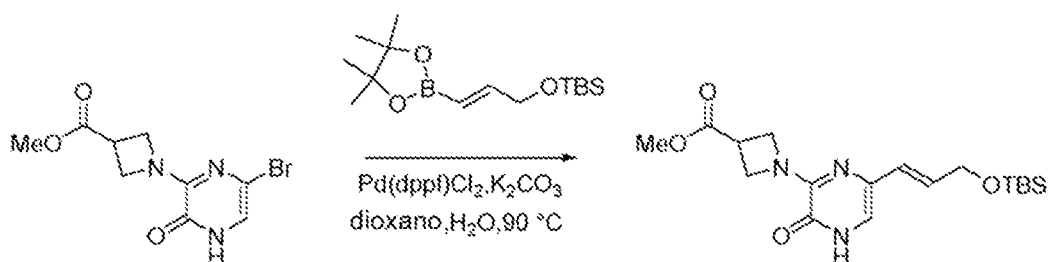
EJEMPLO 21



5 **1-[6-(3-[[[1R,2S]-2-[4-fluorofenil]ciclopropil)amino]propil]-3-oxo-4-(4-[pirimidin-2-il]fenil)-3,4-dihidropirazin-2-il)azetidín-3-carboxamida**

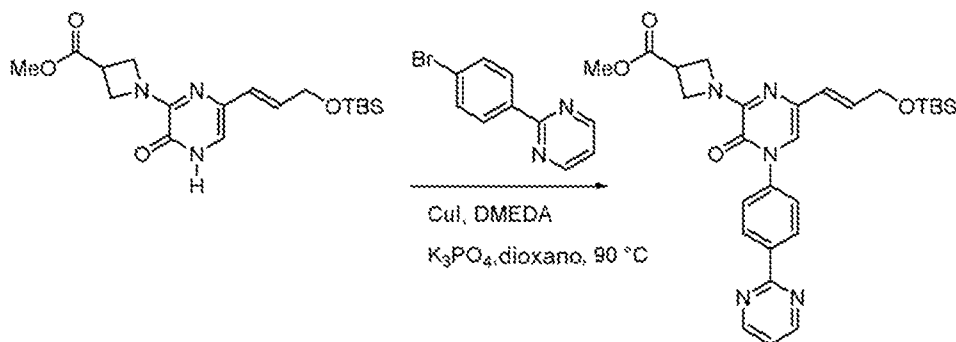


10 **1-(6-bromo-3(4H)-oxopirazin-2-yl)azetidín-3-carboxilato de metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (10 g, 39,39 mmol, 1,00 equivalente) y azetidín-3-carboxilato de metilo (6,8 g, 59,36 mmol, 1,50 equivalente), usando una reacción de 2 horas tiempo a 90 °C, proporcionando 8 g (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

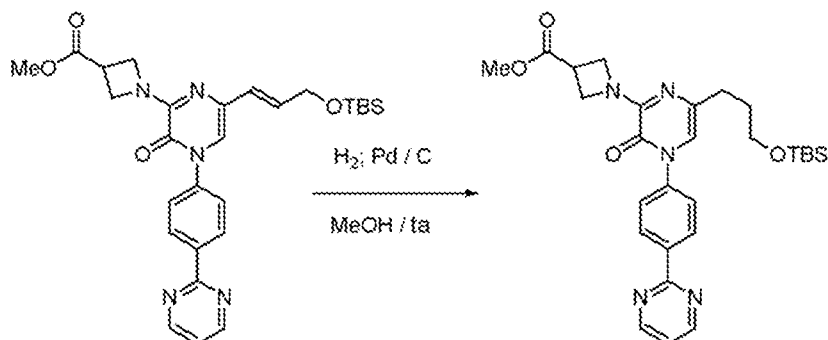


15 **1-(6-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)prop-1-enil)-3(4H)-oxopirazin-2-yl)azetidín-3-carboxilato de (*E*)-metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el producto de la etapa anterior (8 g, 31,63 mmol), usando un tiempo de reacción de 2 horas a 90 °C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:20) para proporcionar 3 g (28,4 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

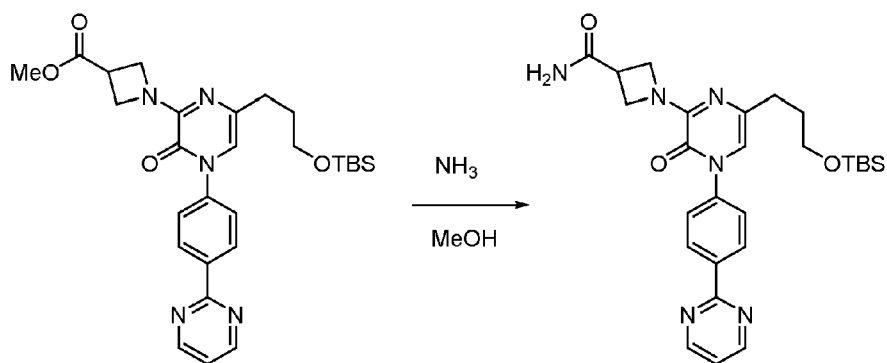
20



25 **1-(6-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)prop-1-enil)-3(4H)-oxo-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-yl)azetidín-3-carboxilato de (*E*)-metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el producto de la etapa anterior (3 g, 9,81 mmol, 1,00 equivalente) y 2-(4-bromofenil)pirimidina (3,1 g, 14,89 mmol, 1,50 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo para dar 2,3 g (53 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

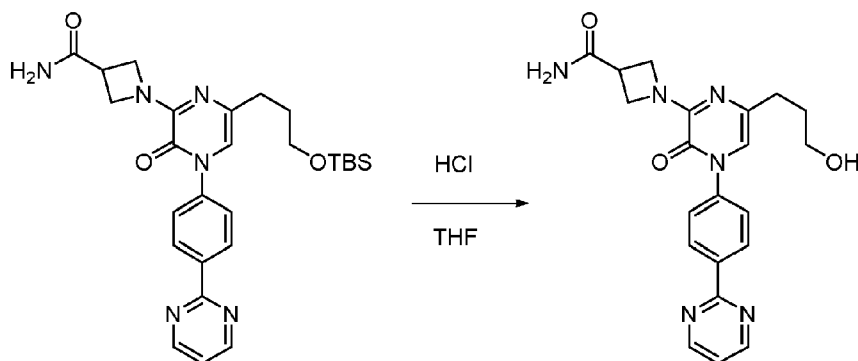


- 5 **1-(6-(3-(*tert*-butildimetilsililo)propil)-3(4*H*)-oxo-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-il)azetidín-3-carboxilato de metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el producto de la etapa anterior (2,3 g, 3,38 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 2,1 g (89 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

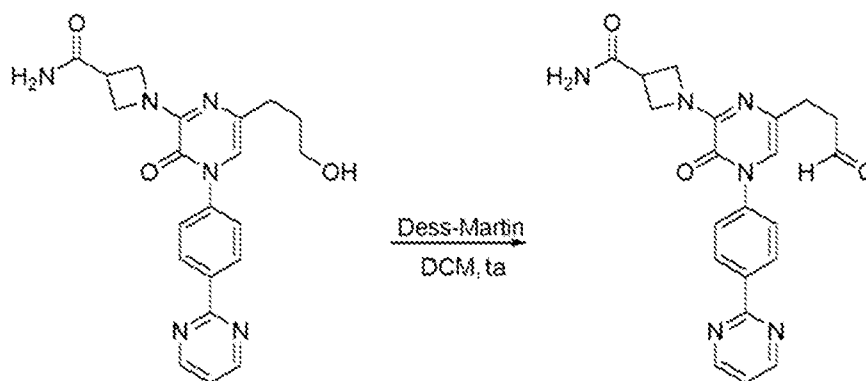


- 10 **1-(6-(3-(*tert*-butildimetilsililo)propil)-3(4*H*)-oxo-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-il)azetidín-3-carboxamida** Se combinó una solución del producto de la etapa anterior (2,1 g, 3,02 mmol, 1,00 equivalente) en MeOH (10 ml) con una solución de NH₃ (4 g, 5,00 equivalentes) en MeOH (5 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 90 °C, después se enfrió y se concentró al vacío, para dar 1,5 g (70 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

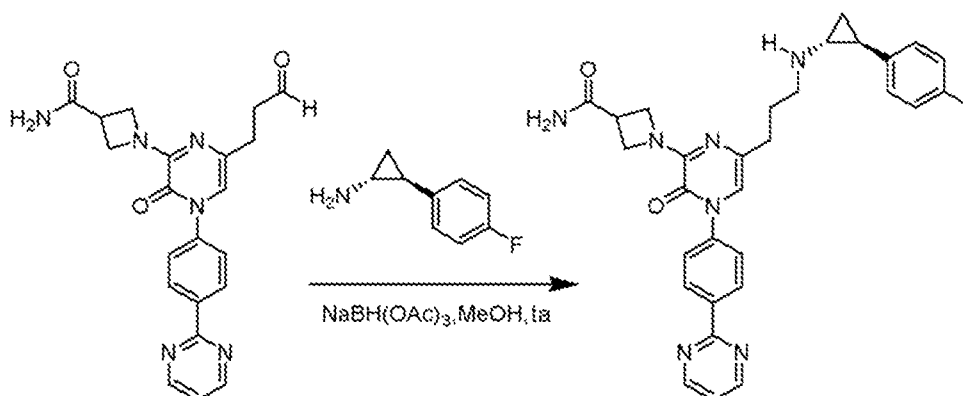
15



- 20 **1-(6-(3-Hidroxipropil)-3(4*H*)-oxo-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-il)azetidín-3-carboxamida** Se combinó una solución del producto de la etapa anterior (1,5 g, 2,00 mmol, 1,00 equivalente) en THF (20 ml) con una solución de HCl (3 ml, 2,00 equivalentes) en H₂O (1 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 25 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con Na₂CO₃ 1M y luego el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando H₂O/CH₃CN (5:1) para dar 760 mg (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.



5 **1-(3(4H)-oxo-6-(3-oxopropil)-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-il)-azetidín-3-carboxamida** Se usó el procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 con el producto de la etapa anterior (760 mg, 1,15 mmol), proporcionando 360 mg (47 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

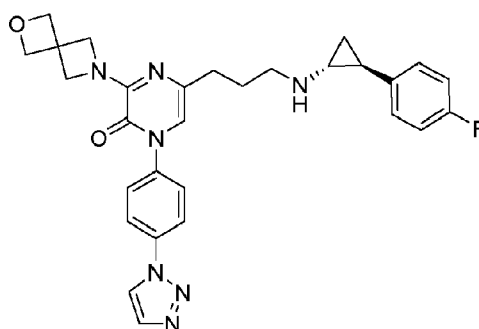


10 **1-[6-(3-[[[1R,2S]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil)-3-oxo-4-(4-[pirimidin-2-il]fenil)-3,4-dihidropirazin-2-il]azetidín-3-carboxamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (126 mg, 0,83 mmol, 1,20 equivalentes). El producto impuro (3 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (38,0 % a 50,0 % de CH₃CN en 8 minutos), para dar 47,7 mg (10 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

15 LC-MS: (ES,m/z): 540 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 8,95-8,61 (m, 2H), 8,65-8,45 (m, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 1H), 7,11-6,89 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,66-4,19 (s, 4H), 3,59-3,40 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,62-2,36 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 1H), 2,00-1,61 (m, 3H), 1,12-0,89 (m, 2H).

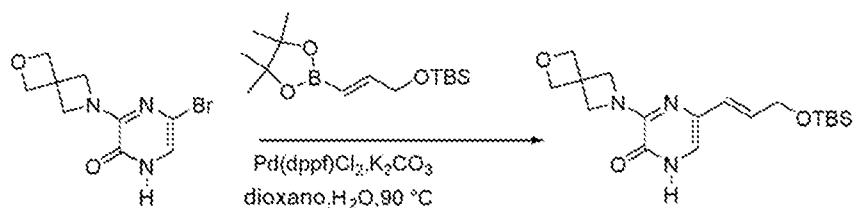
EJEMPLO 22

20

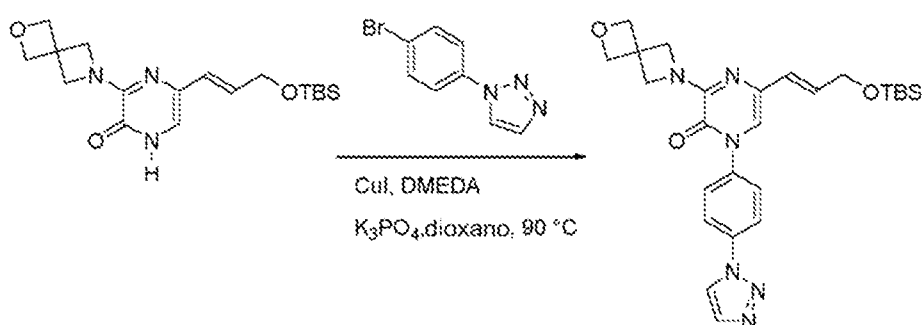


1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-[3-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-ciclopropil)amino]propil]-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-2(1H)-ona

25

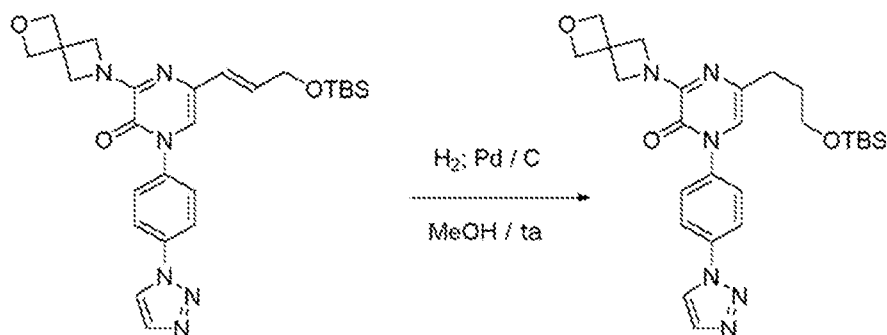


- 5 **5-((E)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-pirazin-2(1H)ona (intermedio 22-1)** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el Intermedio 7-1 (4 g, 14,70 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:15) para dar 1 g (19 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

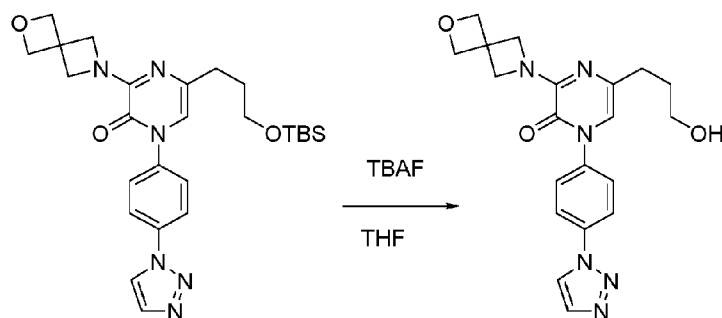


- 10 **5-((E)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-pirazin-2(1H)ona (Intermedio 22-2)**

- 15 El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el Intermedio 22-1 (1 g, 2,75 mmol, 1,00 equivalente) y 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (950 mg, 4,24 mmol, 1,50 equivalentes), usando 16 horas de tiempo de reacción a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:20) para dar 1 g (72 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

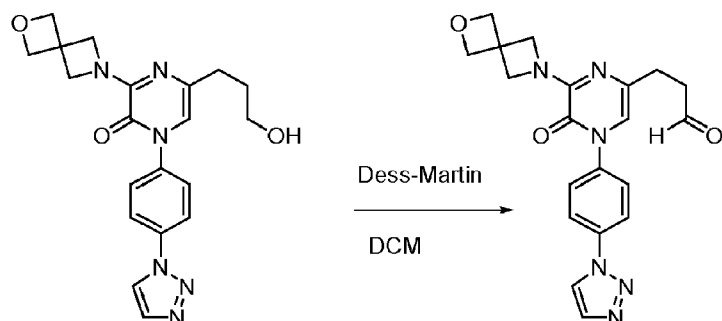


- 20 **5-[3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)propil]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-pirazin-2(1H)ona (Intermedio 22-3)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se utilizó con el Intermedio 22-2 (1 g, 1,97 mmol, 1,00 equivalente) para dar 0,9 g (90 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.



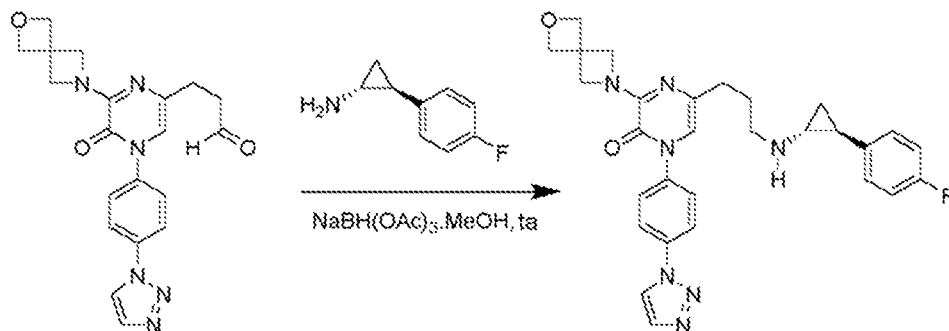
3-(6-[2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il]-5(4*H*)-oxo-4-[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-pirazin-2-il)propan-1-ol

(Intermedio **22-4**) Una solución de Intermedio **22-3** (900 mg, 1,77 mmol, 1,00 equivalente) y Bu₄NF (700 mg, 2,68 mmol, 1,50 equivalentes) en THF (20 ml) se agitó durante 1 hora a 25 °C, luego se purificó con cromatografía en gel de sílice usando con H₂O/MeCN (5:1), para dar 0,52 g (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.



3-(6-[2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il]-5(4*H*)-oxo-4-[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-pirazin-2-il)propanal

El procedimiento para preparar el Intermedio **1-7** se usó con el producto de la etapa anterior (520 mg, 1,32 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 300 mg (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

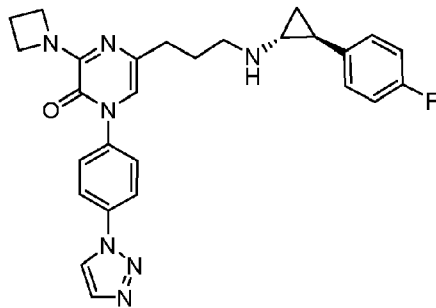


1-[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-[3-([(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino]propil]-3-(2-oxa-6-

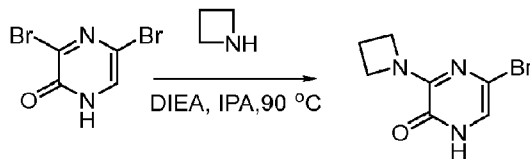
azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-2(1*H*)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio **4-7** Se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,76 mmol). El producto impuro (2 ml) se purificó usando el procedimiento cromatográfico C (38,0 % a 50,0 % de CH₃CN en 8 minutos), para dar 11,8 mg (3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: (ES, m/z): 528 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,70-8,51 (m, 1H), 8,11-7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,80 (m, 1H), 7,79-7,47 (m, 2H), 7,13-6,80 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,43 (s, 4H), 2,88-2,58 (m, 2H), 2,52-2,35 (m, 2H), 2,35-2,20 (s, 1H), 2,09-1,71 (m, 3H), 1,12-0,82 (m, 2H).

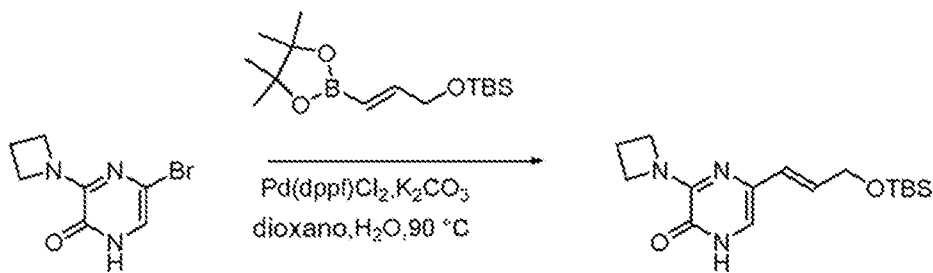
EJEMPLO 23



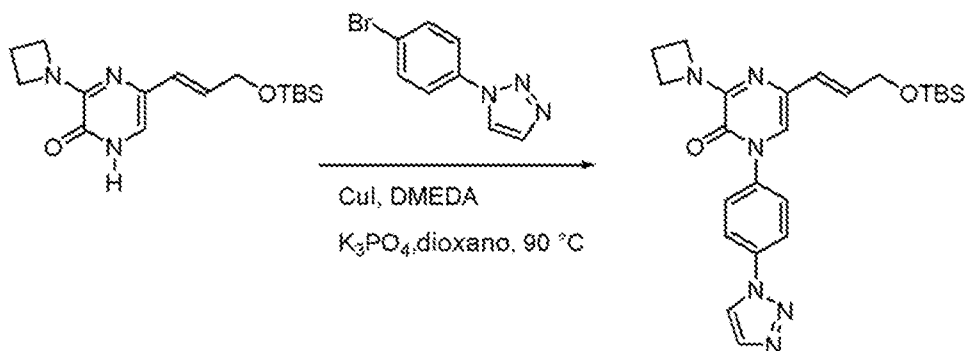
5 **1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-[azetidín-1-il]-5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]pirazin-2(1H)-ona**



10 **5-Bromo-3-(azetidín-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **2-1** se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (5,0 g, 19,76 mmol, 1 equivalente) y azetidina (1,46 g, 25,61 mmol, 1,3 equivalentes), para producir 4,0 g (88 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

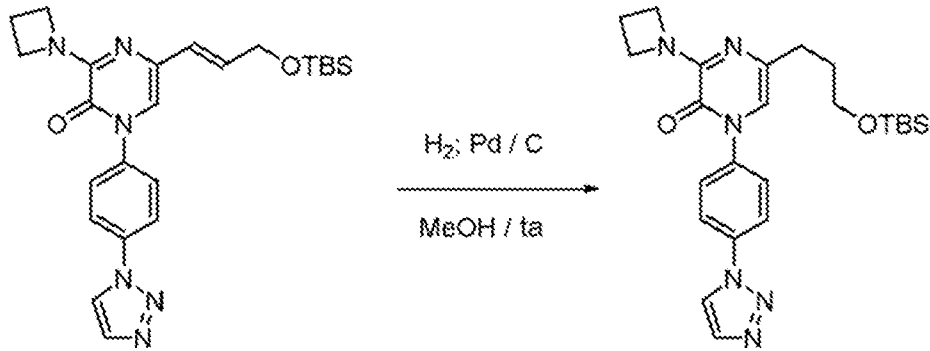


15 **5-(E)-[3-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil]-3-(azetidín-1-il)pirazin-2(1H)ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **3-3** se utilizó con el producto de la etapa anterior (4 g, 17,39 mmol), con un tiempo de reacción de 16 horas a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:4) para dar 1,4 g (25,04 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón.

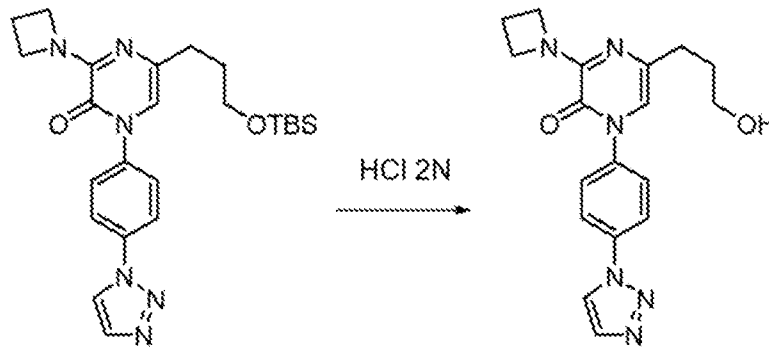


20 **5-(E)[3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il]-3-(azetidín-1-il)-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirazin-2(1H)ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **13-1** se usó con el producto de la etapa anterior (1,4 g, 4,35 mmol, 1 equivalente) y 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (1,46 g, 6,53 mmol, 1,5 equivalente), usando 16 horas de tiempo de reacción a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo para proporcionar 1,1 g (54,37 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

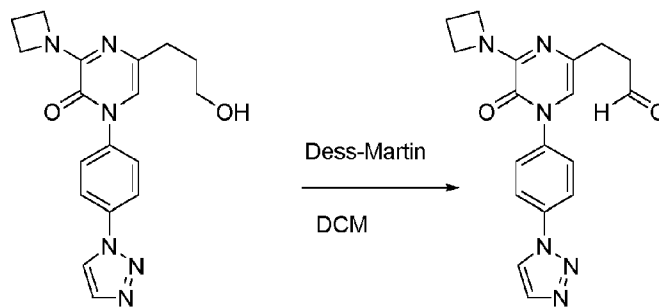
25



5 **5-[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propil]-3-(azetidín-1-il)-2(1H)-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-pirazina** Se usó el procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 con el producto de la etapa anterior (1,0 g, 2,15 mmol, 1 equivalente) para proporcionar 1,0 g (99,57 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

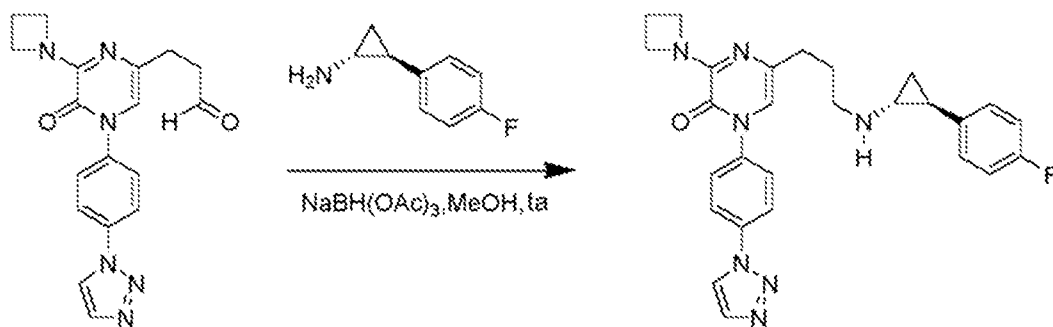


10 **3-(6-(azetidín-1-il)-5(4H)-oxo-4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-pirazin-2-il)propan-1-ol** Una solución del producto de la etapa anterior (900 mg, 1,93 mmol, 1 equivalente) y HCl acuoso 2N (3 ml) en THF (30 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con Na₂CO₃. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de CH₂Cl₂, y las capas orgánicas combinadas se purificaron con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (8:1) para dar 400 mg (58,84 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.



15 **3-(6-(azetidín-1-il)-5(4H)-oxo-4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-pirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (380 mg, 1,08 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 200 mg (52,9 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

20



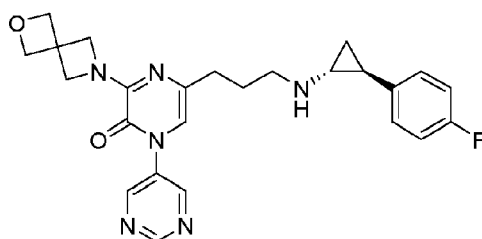
1-[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-[azetidín-1-il]-5-[3-((1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino]propil]pirazin-2(L*H*)-ona

5 La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (200 mg, 0,57 mmol). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (30,0 % a 65,0 % de CH₃CN en 8,1 minuto), para dar 7,9 mg (2,85 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 LC-MS: (ES,m/z): 486 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H).

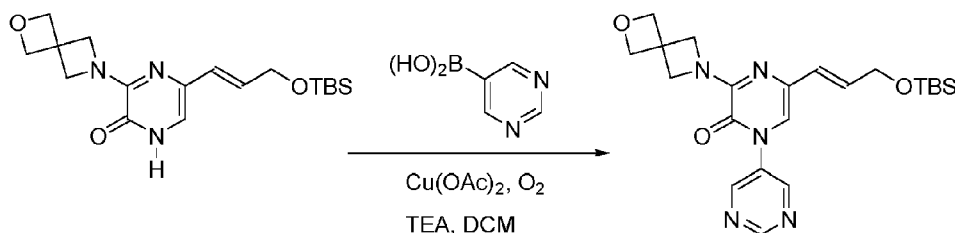
EJEMPLO 24

15



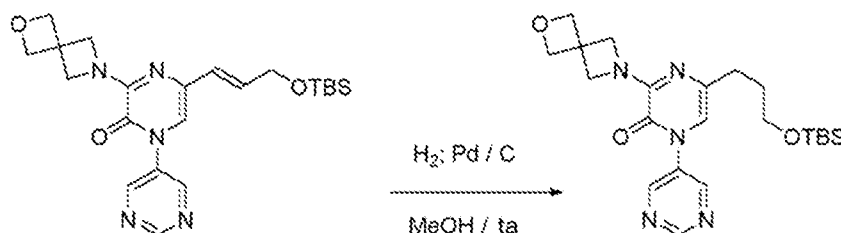
5-[3-((1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino]propil]-1-[pirimidín-5-il]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]pirazin-2(1*H*)-ona

20



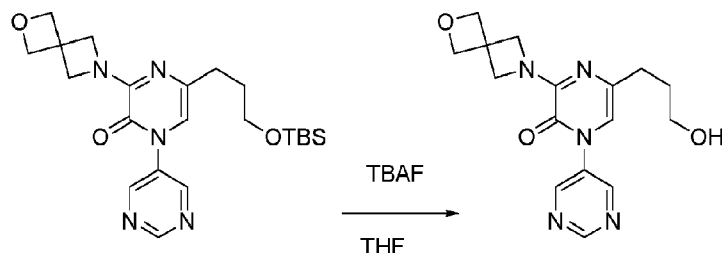
5-(*E*)[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxil]prop-1-en-1-il]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-1-(pirimidín-5-il)-pirazin-2(1*H*)-ona

25 El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se usó con el Intermedio 22-1 (2 g, 5,51 mmol, 1 equivalente) y ácido (pirimidín-5-il)borónico (1,1 g, 8,26 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ / MeOH (1:10) para dar 1 g (41,1 %) del compuesto del título en forma de un sólido.



30

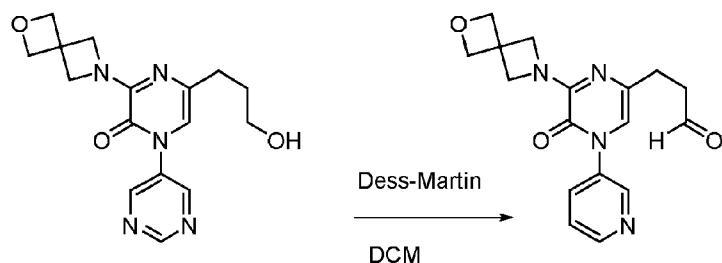
5-[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propil]-3-[2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il]-1-(pirimidin-5-il)-pirazin-2(1*H*)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio **1-5** se usó con el producto de la etapa anterior (1 g, 2,27 mmol, 1 equivalente) para producir 900 mg (89,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



5

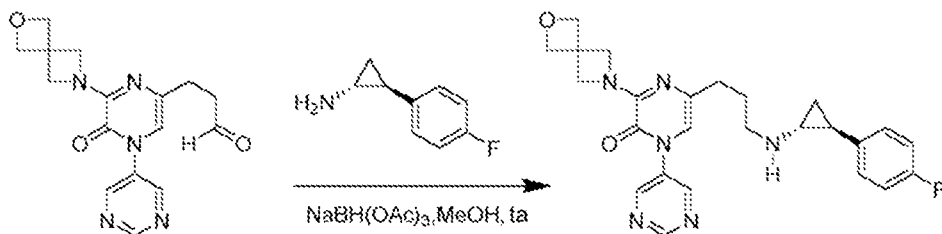
3-[6-[2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il]-5(4*H*)-oxo-4-(pirimidin-5-il)-pirazin-2-il]propan-1-ol El procedimiento para preparar el Intermedio **22-4** Se utilizó con el producto de la etapa anterior (900 mg, 2,03 mmol). El producto impuro (10 ml) se purificó mediante Flash-Prep-HPLC (Intel Flash-1: MeCN/H₂O = 1:10 aumentando a MeCN/H₂O = 5:10 en 40 minutos; Detector, 220 nm), proporcionando 400 mg (59,86 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

10



3-[6-[2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il]-5(4*H*)-oxo-4-(pirimidin-5-il)-pirazin-2-il]propanal El procedimiento para preparar el Intermedio **1-7** se usó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 1,21 mmol, 1 equivalente) para producir 200 mg (50,31 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

15



20

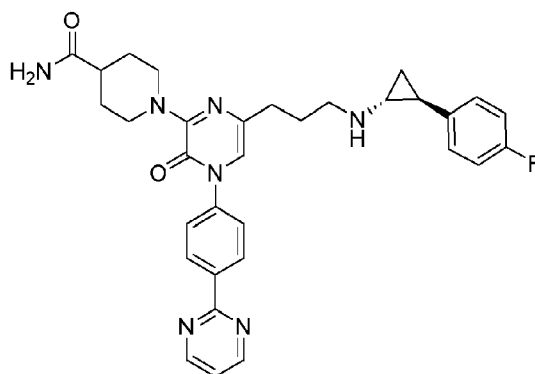
5-[3-[[*(1R,2S)*-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-1-[pirimidin-5-il]-3-[2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il]pirazin-2(1*H*)-ona La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (200 mg, 0,61 mmol). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (38,0 % a 52,0 % de CH₃CN en 7 min), para dar 24,8 mg (8,78 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

25

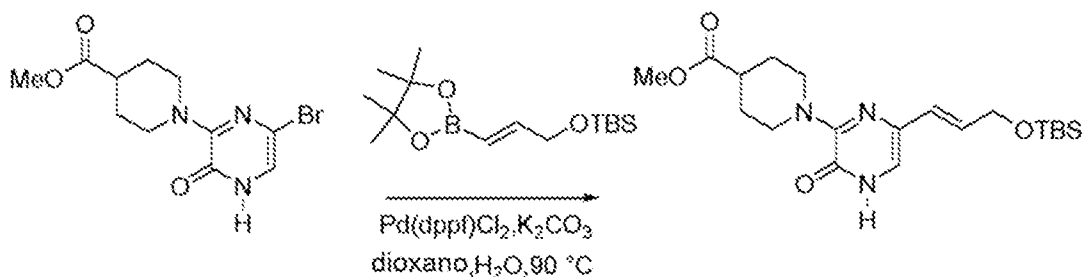
LC-MS: (ES,m/z): 463 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 9,20 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,11-7,055 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,83 (s, 4H), 4,09 (s a, 4H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,12-1,04 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 1H).

30

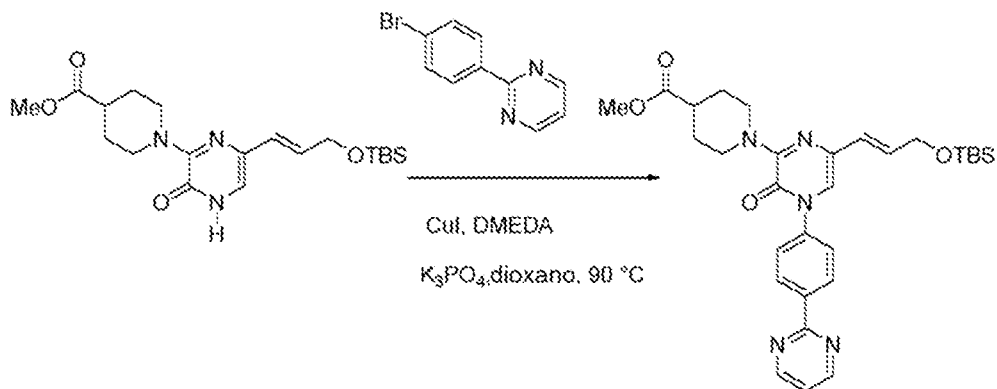
EJEMPLO 25



5 **1-[6-(3-[[1R,2S]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil)-3-oxo-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-3,4-dihidropirazin-2-il]piperidin-4-carboxamida**

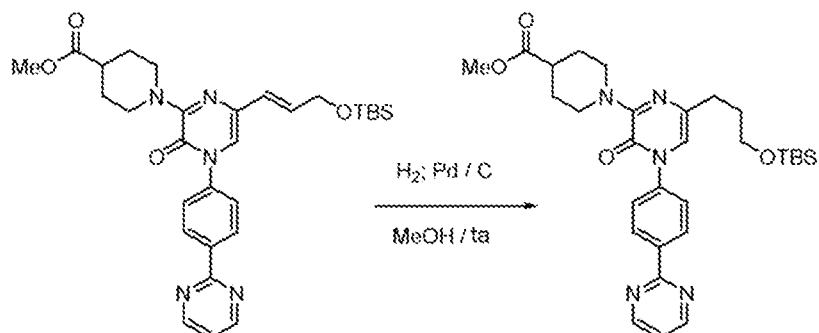


10 **1-[6-[(E)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-3(4H)-oxopirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el Intermedio 10-1 (10 g, 31,63 mmol), usando 3 horas de tiempo de reacción a 90 °C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:20) para proporcionar 4 g (31 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

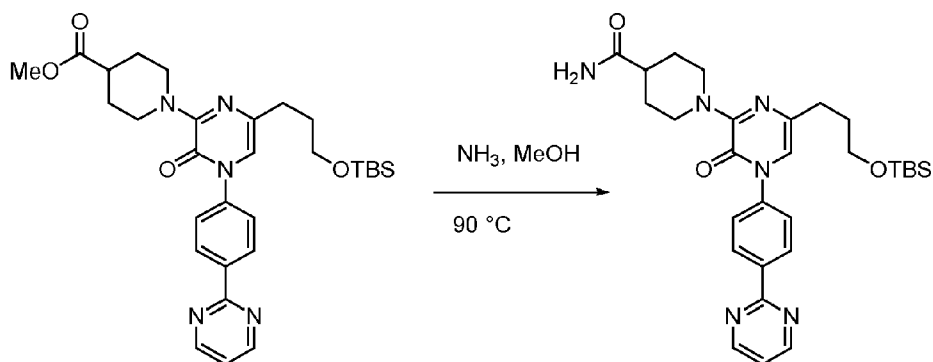


15 **1-[6-[(E)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-3(4H)-oxo-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el producto de la etapa anterior (4 g, 9,81 mmol, 1,00 equivalente) y 2-(4-bromofenil)pirimidina (3,5 g, 14,89 mmol, 1,50 equivalentes), usando 16 horas de tiempo de reacción a 90 °C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo para proporcionar 1,9 g (34 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

20

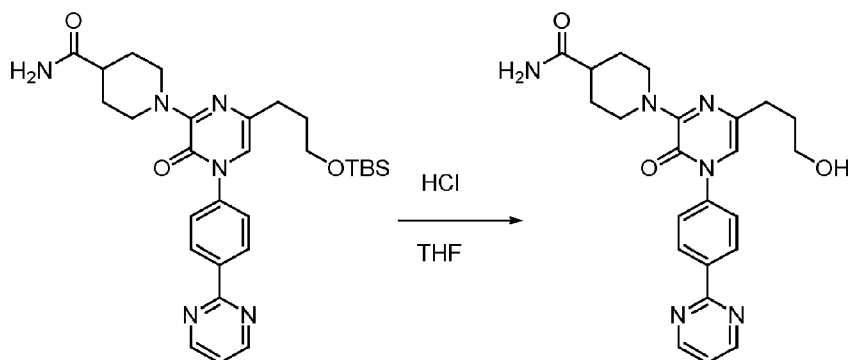


5 **1-[6-[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propil]-3(4*H*)-oxo-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo** El procedimiento para la preparación del Intermedio. 1-5 se usó con el producto de la etapa anterior (1,9 g, 3,38 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,7 g (89 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

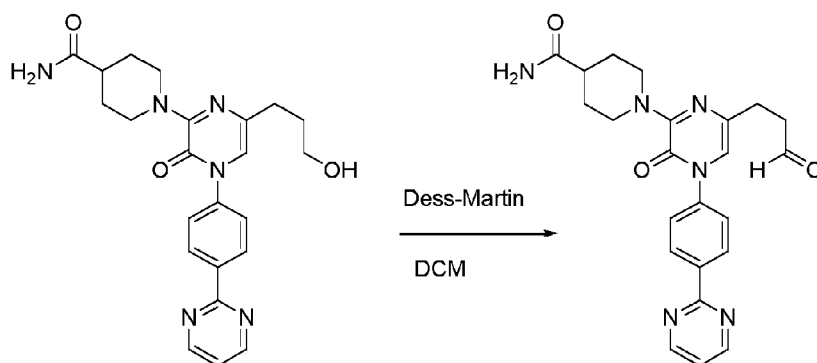


10 **1-[6-[3-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]propil]-3(4*H*)-oxo-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-pirazin-2-il]piperidin-4-carboxamida** Se combinó una solución del producto de la etapa anterior (1,7 g, 3,02 mmol, 1,00 equivalente) en MeOH (10 ml) con una solución de NH₃ (4 g, 5,00 equivalentes) en MeOH (5 ml). La solución resultante se agitó durante 96 h a 90 °C, luego se enfrió y se concentró al vacío para dar 1,1 g (66 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

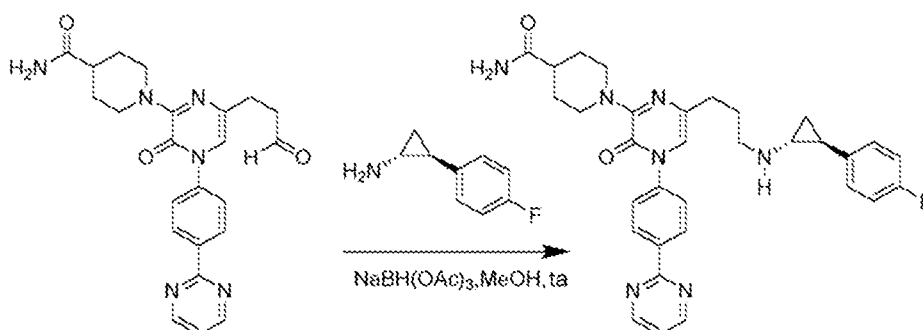
15



20 **1-[6-(3-Hidroxi)propil]-3(4*H*)-oxo-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-pirazin-2-il]piperidin-4-carboxamida** Una solución del producto de la etapa anterior (1,1 g, 2,00 mmol, 1,00 equivalente), HCl (3 ml, 2,00 equivalentes) en H₂O (1 ml) y THF (20 ml) se agitaron durante 1 hora a 25 °C. El pH se ajustó a 7 con Na₂CO₃ (1M). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice con H₂O/MeCN (5:1) para dar 500 mg (57 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.



- 5 **1-[3(4*H*)-oxo-6-(3-oxopropil)-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-pirazin-2-il]-piperidin-4-carboxamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (500 mg, 1,15 mmol, 1,00 equivalente) para producir 300 mg (60 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

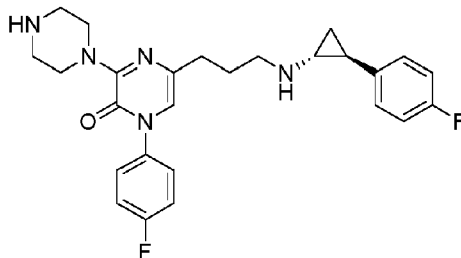


- 10 **1-[6-(3-[[[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-oxo-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-3,4-dihidropirazin-2-il]piperidin-4-carboxamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,69 mmol). El producto impuro (3 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (38,0 % a 50,0 % de CH₃CN en 8 minutos), para dar 73,9 mg (19 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

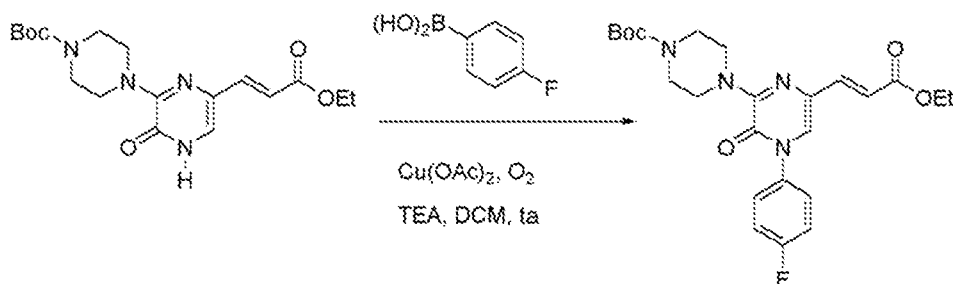
- 15 LC-MS: (ES, *m/z*): 568 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,95-8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,65-8,45 (m, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 1H), 7,11-6,89 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,82-4,66 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,01-1,61 (m, 7H), 1,12-0,92 (m, 2H).

EJEMPLO 26

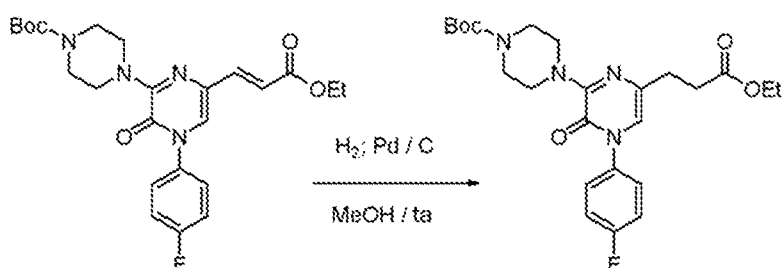
20



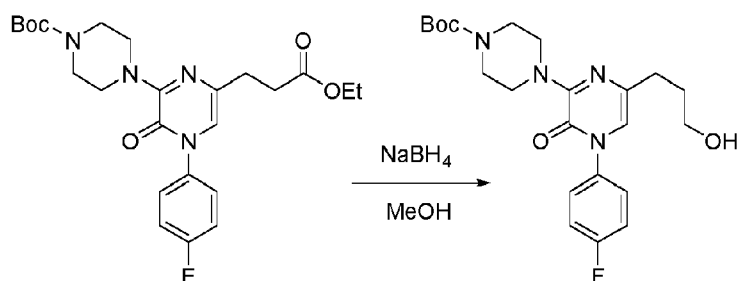
1-[4-fluorofenil]-5-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-(piperazin-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona



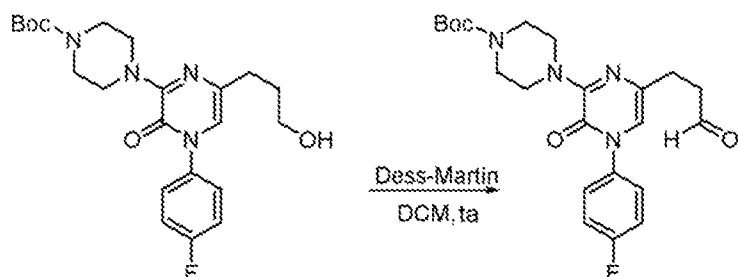
5 **4-[6-[(E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-(4-fluorofenil)-3(4H)-oxo-pirazin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se usó con el Intermedio 14-2 (2,5 g, 6,61 mmol, 1,00 equivalente) y ácido (4-fluorofenil)borónico (1,65 g, 11,79 mmol, 1,50 equivalentes). El producto impuro se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 1,6 g (51 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



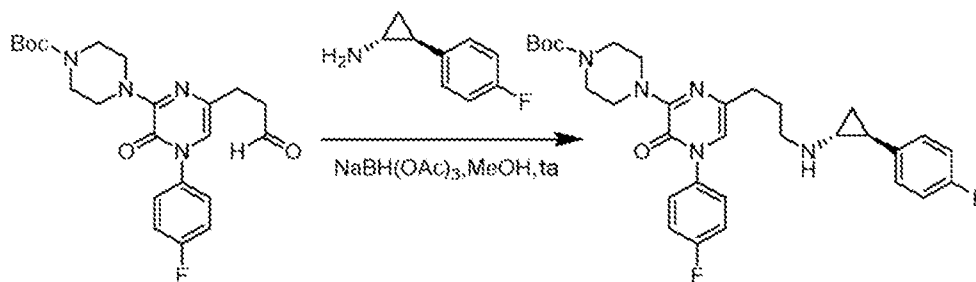
10 **4-[6-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(4-fluorofenil)-3(4H)-oxopirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 26-2)** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el producto de la etapa anterior (1,6 g, 3,39 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,5 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



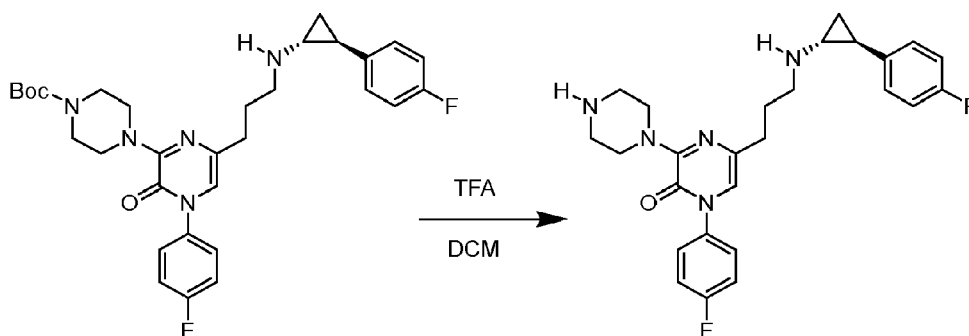
15 **4-[4-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3(4H)-oxopirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (1,5 g, 3,16 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,1 g (80 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



20 **4-[4-(4-fluorofenil)-3(4H)-oxo-6-(3-oxopropil)-pirazin-2-il]-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (600 mg, 1,39 mmol, 1,00 equivalente) para producir 400 mg (66,98 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



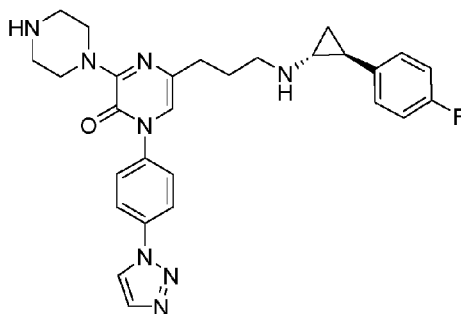
- 5 **4-[[4-(4-fluorofenil)-6-(3-[[[1R,2S]-2-(4-fluorofenil)-ciclopropil]amino]propil)-3(4h)-oxipirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 0,93 mmol), proporcionando 300 mg (57 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo, que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.



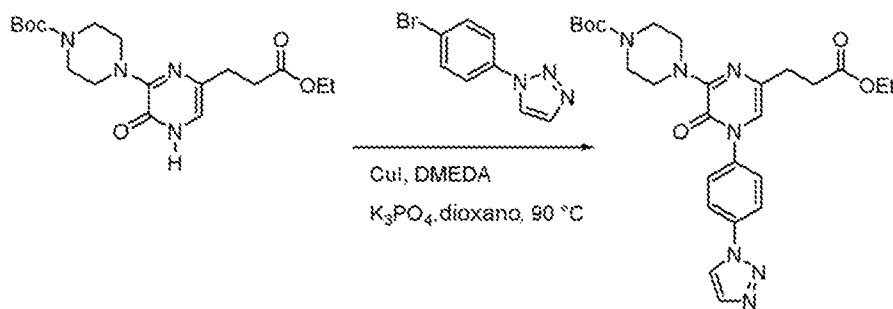
- 10 **1-[4-(4-fluorofenil)-5-[3-[[[1R,2S]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-propil]-3-(piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** La etapa de desprotección para preparar el **Ejemplo 14** a partir del Intermedio 14-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,53 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro (3 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (15 % D 60 % de CH₃CN en 6,5 minutos, Tr: 6,88 min) para dar 113,4 mg (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

- 15 LCMS: (ES, m/z): 466 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,51-7,41 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,07-7,0 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,10-4,0 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 6H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,11-2,0 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,44-1,29 (m, 1H).

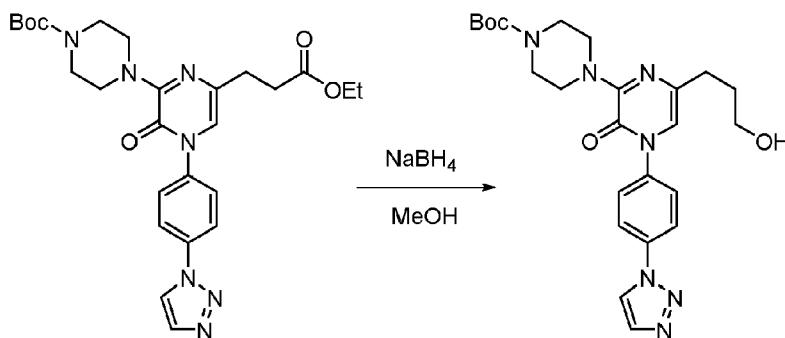
20 EJEMPLO 27



- 25 **1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-[3-[[[1R,2S]-2-(4-fluorofenil)-ciclopropil]amino]propil]-3-[piperazin-1-il]pirazin-2((1H)-ona**

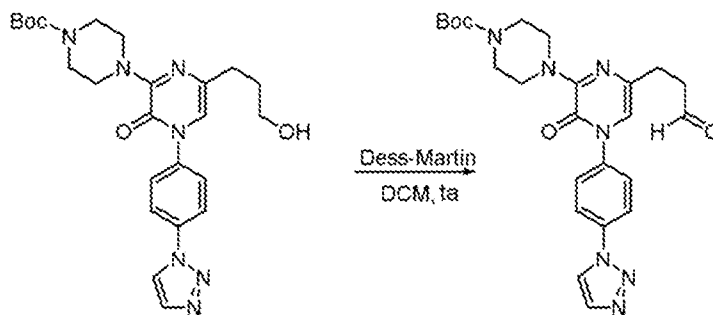


5 **4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-(3-etoxi-3-oxopropil)-3(4H)-oxopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 27-1)** El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el Intermedio 26-2 (1,5 g, 3,95 mmol, 1 equivalente) y 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (1,34 g, 5,92 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 0,7 g (33,98 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

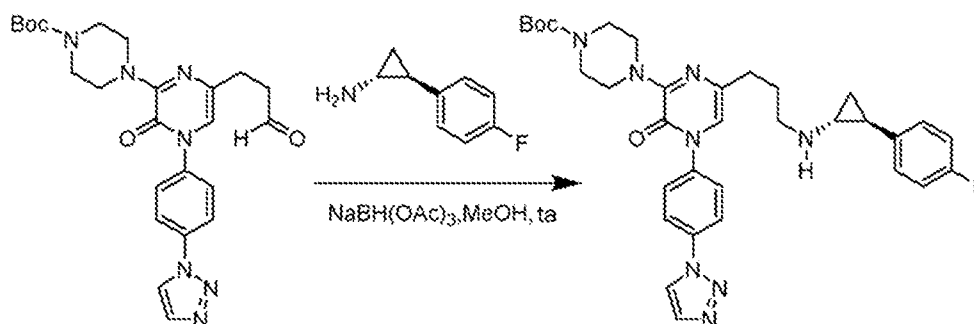


10 **4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3(4H)-oxopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (0,7 g, 1,34 mmol, 1 equivalente) con un tiempo de reacción de 1 hora, para dar 400 mg (62,21 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

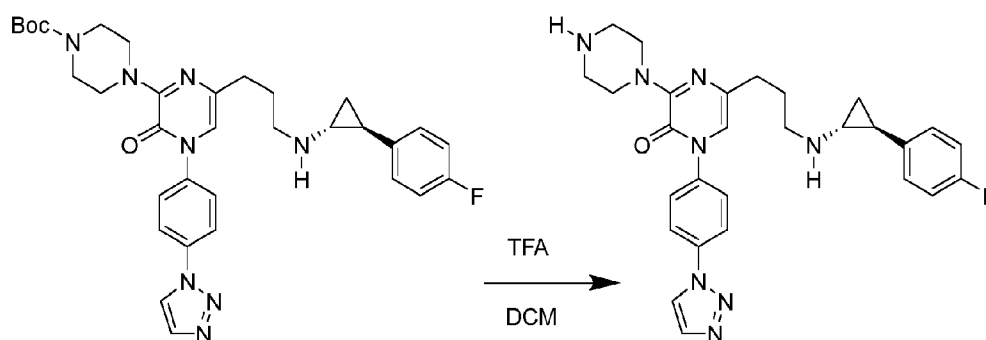
15



20 **4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3(4H)-oxo-6-(3-oxopropil)-pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 0,83 mmol, 1,00 equivalente) para producir 300 mg (75,37 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



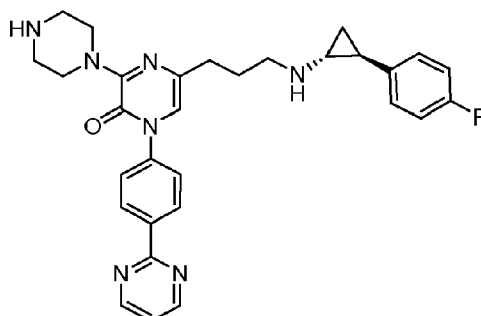
5 **4-[4-(4-[1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-(3-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino]propil)-3(4H)-oxopirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,63 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ /MeOH (10:1) para dar 220 mg (57 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



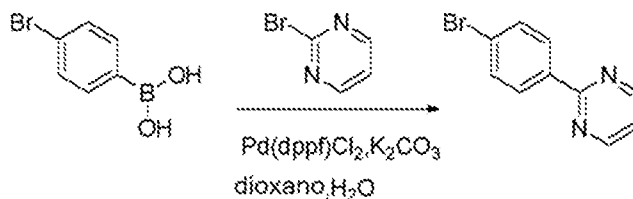
10 **1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[piperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona** La etapa de desprotección para preparar el **Ejemplo 14** a partir del Intermedio **14-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (220 mg, 0,41 mmol, 1 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (27 % a 60 % de CH₃CN, Tr: 10,13 min) para proporcionar 52 mg (18,44 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 LC-MS: (ES,m/z): 515 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,59 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,63-7,60 (d, *j*=8,7Hz, 2H), 7,08-6,89 (m, 2H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,86-6,83 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 4H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,10-0,95 (m, 2H).

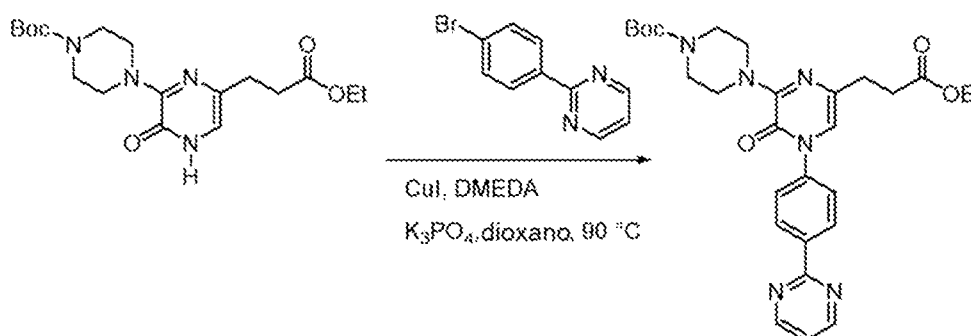
20 EJEMPLO 28



25 **5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[piperazin-1-il]-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona**

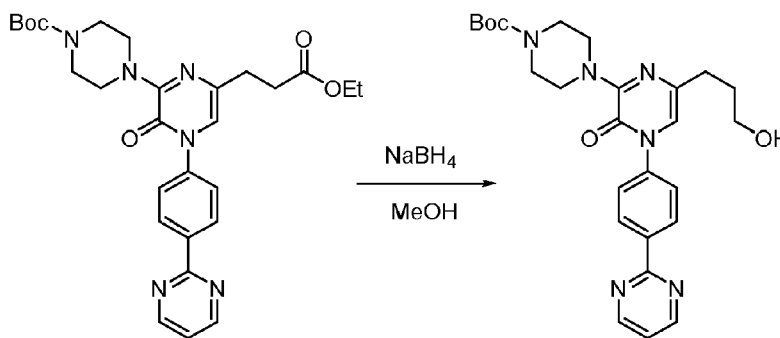


5 **2-(4-bromofenil)pirimidina** Una solución de ácido 4-bromofenilborónico (5,0 g, 25,12 mmol, 1 equivalente), 2-bromopirimidina (5,92 g, 37,68 mmol, 1,5 equivalentes), K_2CO_3 (10,40 g, 75,37 mmol, 3 equivalentes) y Pd(dppf)Cl_2 (1,84 g, 2,51 mmol, 0,1 equivalentes) en dioxano (450 ml)/ H_2O (100 ml) se agitó durante la noche a 90 °C en atmósfera de N_2 . El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (6:1) para dar 2,0 g (34 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

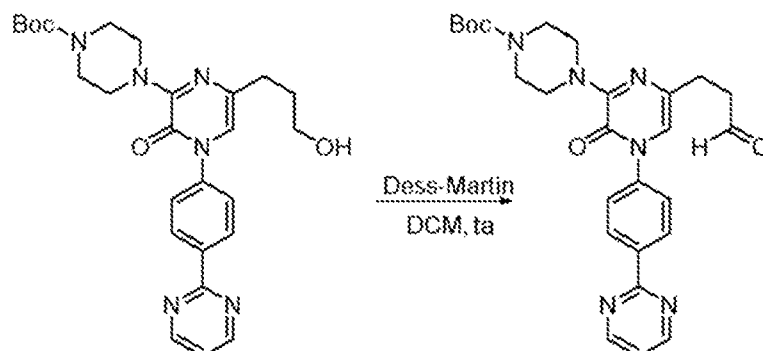


10 **4-(6-(3-etoxi-3-oxopropil)-3(4H)-oxo-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo**
 El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el Intermedio 27-1 (1,79 g, 4,72 mmol, 1,1 equivalentes) y 2-(4-bromofenil)pirimidina (1,0 g, 4,29 mmol, 1 equivalente). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 0,6 g (27,87 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

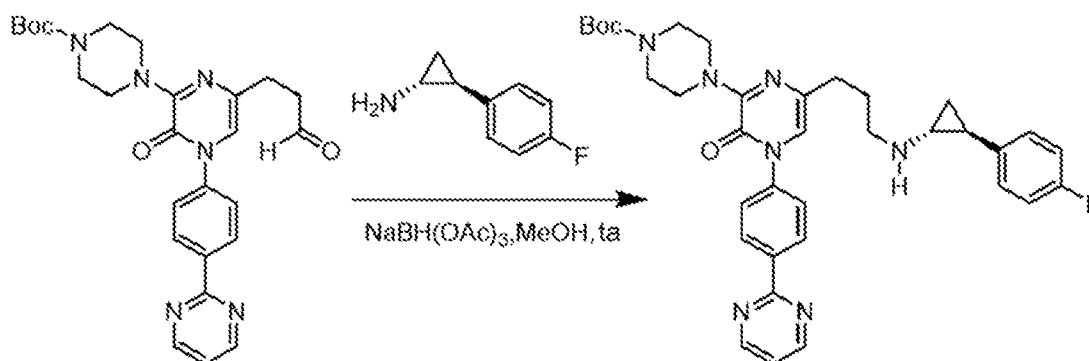
15



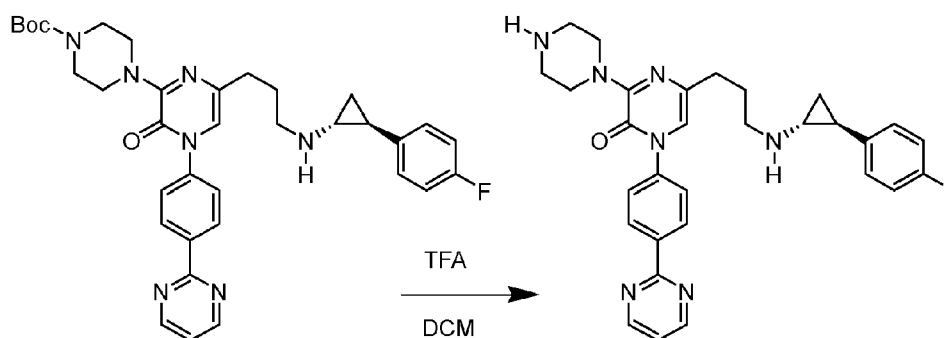
20 **4-(6-(3-hidroxiopropil)-3(4H)-oxo-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo**
 procedimiento para preparar el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (0,6 g, 2,74 mmol, 1 equivalente un tiempo de reacción de 1 hora, para dar 350 mg (39,8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



5 **4-(3(4H)-oxo-6-(3-oxopropil)-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (350 mg, 0,71 mmol, 1,00 equivalente) para producir 210 mg (60 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



10 **4-(6-(3-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)propil)-3(4H)-oxo-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (210 mg, 0,41 mmol), proporcionando 190 mg (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco, que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

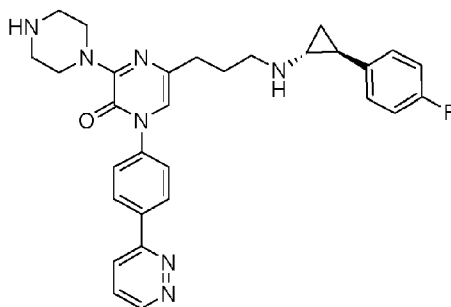


15 **5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[piperazin-1-il]-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona** La etapa de desprotección para preparar el **Ejemplo 14** a partir del Intermedio 14-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (190 mg, 0,30 mmol, 1 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico D (27 % a 60 % de CH₃CN, Tr: 8,3 min) para proporcionar 23,8 mg (14,96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20

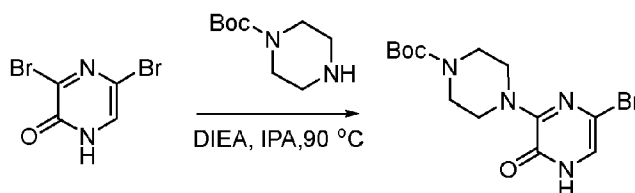
25 LC-MS: (ES, m/z): 526 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,95-8,90 (m, 2H), 8,62-8,56 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,10-7,01 (m, 3H), 4,14-4,04 (m, 4H), 3,43-3,32 (m, 4H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 3H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,42 -1,32 (m, H).

EJEMPLO 29



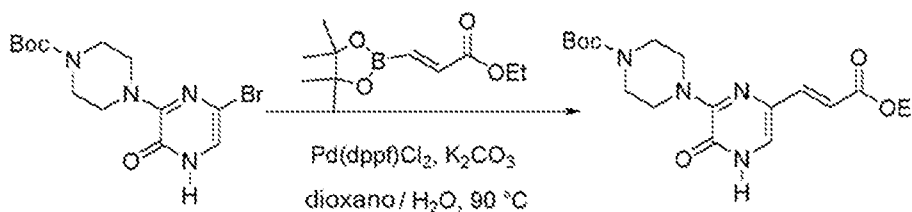
5-**[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[piperazin-1-il]-1-[4-(piridazin-3-il)fenil]pirazin-2((1H)-ona**

5



4-(6-bromo-3(4H)-oxopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

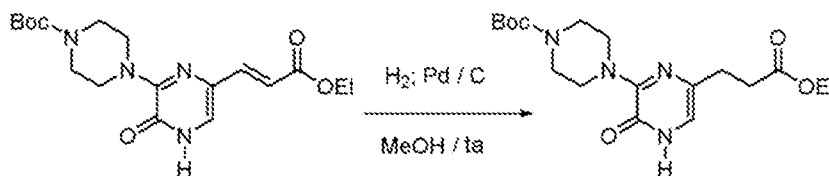
10 El procedimiento para preparar el Intermedio **2-1** se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (5 g, 19,84 mmol, 1,00 equivalente) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,06 g, 21,82 mmol, 1,1 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (4:1) para dar 5 g (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



15

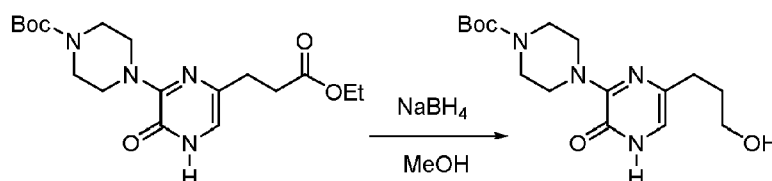
16 **4-[6-[(E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-3(4H)-oxopirazin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio **1-4** se utilizó con el producto de la etapa anterior (5,0 g, 13,96 mmol, 1 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:2) para dar 2,20 g (41 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

20



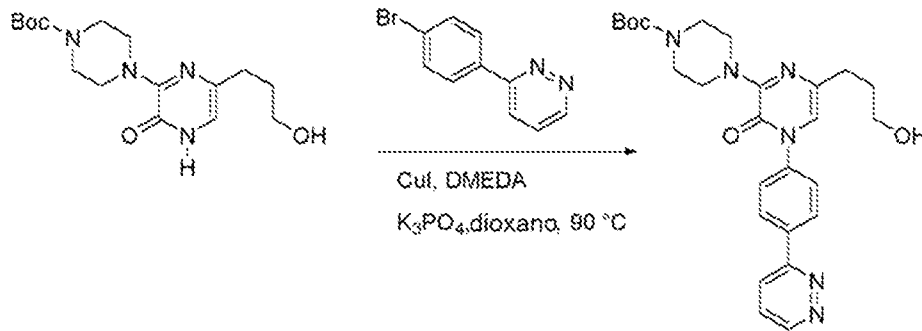
25 **4-(6-(3-etoxi-3-oxopropil)-3(4H)-oxopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio **1-5** se usó con el producto de la etapa anterior (2,20 g, 5,82 mmol, 1,00 equivalente) para producir 2,1 g (95 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

30

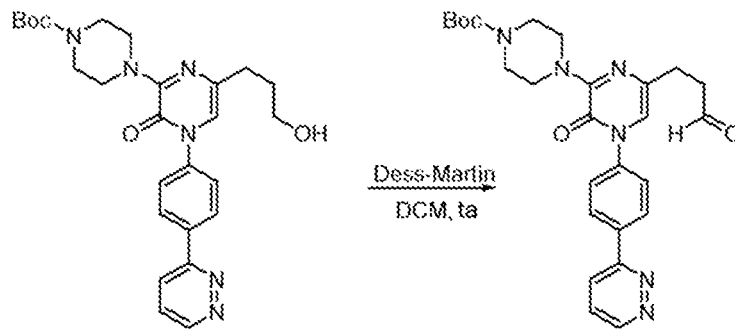


4-[6-(3-hidroxipropil)-3(4H)-oxopirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo El procedimiento para preparar

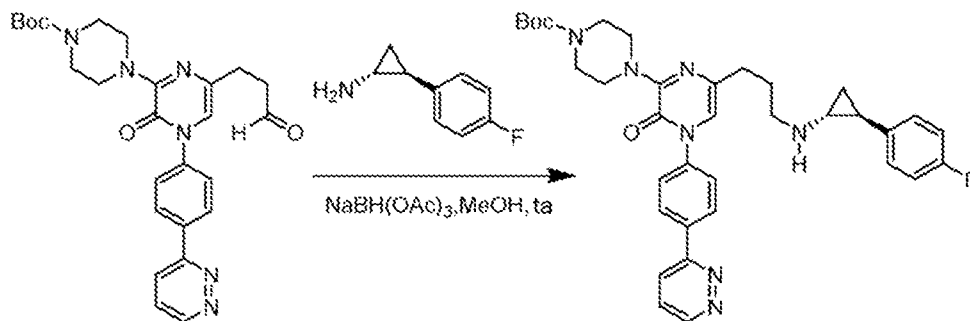
el Intermedio 1-6 se usó con el producto de la etapa anterior (1,5 g, 3,94 mmol, 1,00 equivalente) para producir 700 mg (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.



5 **4-[6-(3-hidroxipropil)-3(4H)-oxo-4-[4-(piridazin-3-il)fenil]-pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*** El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el producto de la etapa anterior (700 mg, 2,07 mmol, 1,00 equivalente) y 3-(4-bromofenil)piridazina (723 mg, 3,08 mmol, 1,49 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 400 mg (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

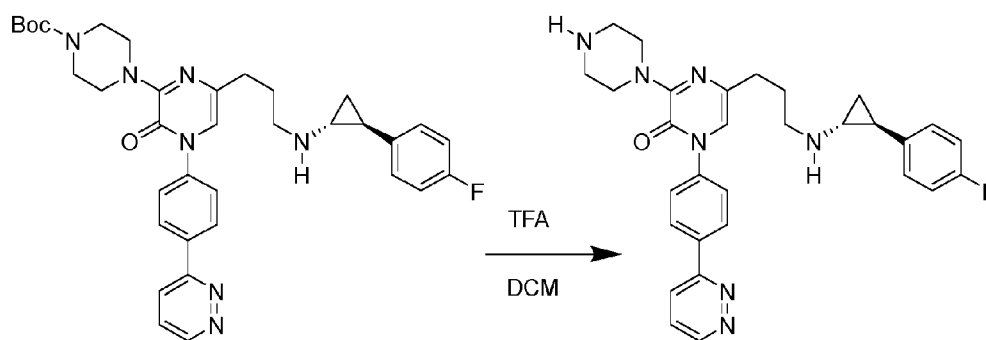


15 **4-(3(4H)-oxo-6-(3-oxopropil)-4-[4-(piridazin-3-il)fenil]-pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 0,81 mmol, 1,00 equivalente) para producir 350 mg (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



20 **4-[6-(3-[[1R,2S]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil)-3(4H)-oxo-4-[4-(piridazin-3-il)fenil]-pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*** La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (350 mg, 0,71 mmol). El producto impuro se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (1:10) para dar 300 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

25

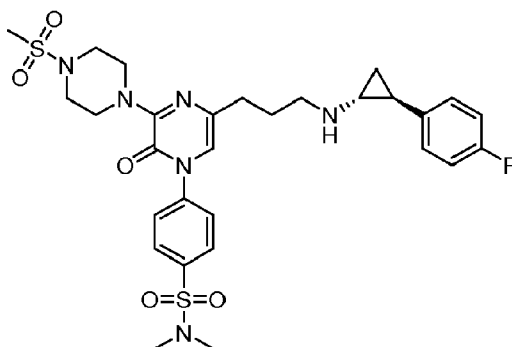


5-[3-(((1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[piperazin-1-il]-1-[4-(piridazin-3-il)fenil]pirazin-2(1*H*)-

ona La etapa de desprotección para preparar el **Ejemplo 14** a partir del Intermedio **14-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 0,64 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro (2 ml) se purificó mediante Flash-Prep-HPLC (Intel Flash-1, columna: gel de sílice, detector, UV 254 nm) para producir 57,4 mg (17 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

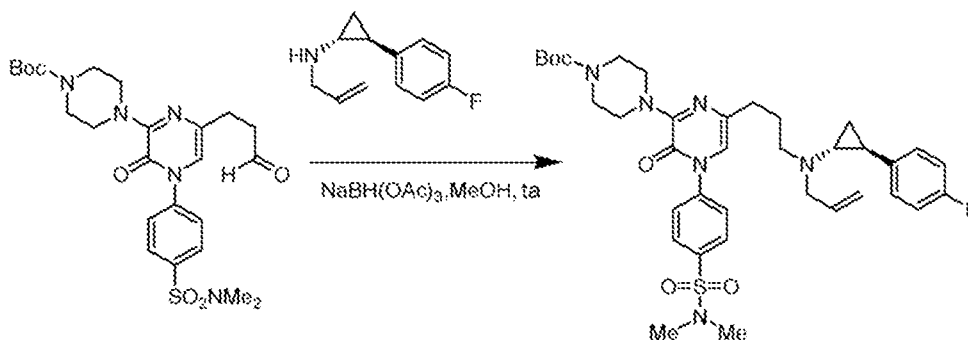
LC-MS: (ES,m/z): 526 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,25 - 9,22 (s, 1H), 8,34-8,28 (m, 3H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 3H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,41-3,33 (m, 4H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H)

EJEMPLO 30



15

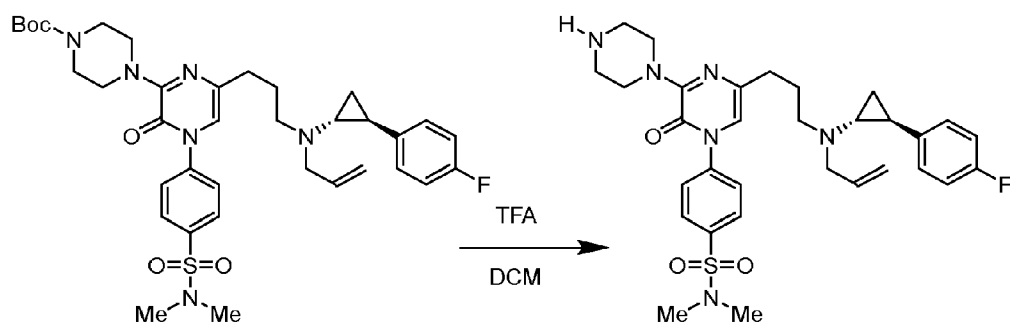
4-[5-(3-(((1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-2(1*H*)-oxopirazin-1-il]-*N,N*-dimetilbenzo-1-sulfonamida



20

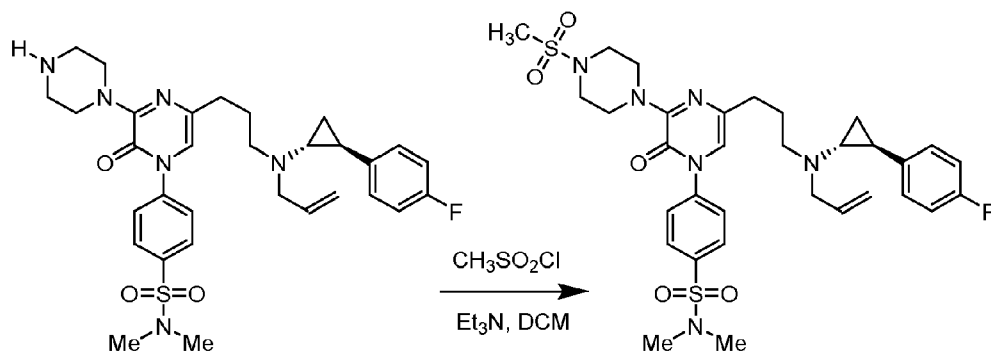
4-[4-[4-((dimetilamino)sulfonyl)fenil]-6-(3-(((1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)(prop-2-en-1-il)amino)propil)-3(4*H*)-oxopirazin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se usó con el Intermedio **14-6** (760 mg, 1,46 mmol, 1,00 equivalente) y (1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-(prop-2-en-1-il)ciclopropan-1-amina (560 mg, 2,93 mmol, 2,00 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 0,8 g (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

25



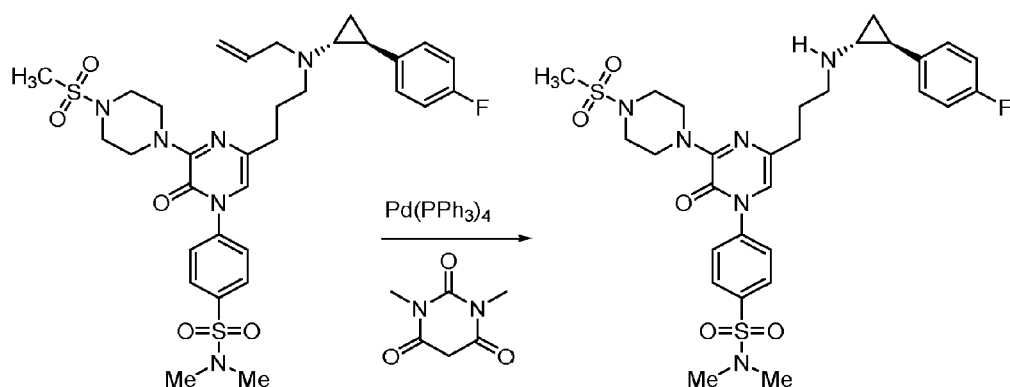
5 **4-[5-(3-[[[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil](prop-2-en-1-il)amino]-propil]-2(1*H*)-oxo-3-(piperazin-1-il)-pirazin-1-il]-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida**

La etapa de desprotección para preparar el **Ejemplo 14** a partir del intermedio **14-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (800 mg, 1,15 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ /MeOH (10:1) para dar 560 mg (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.



10 **4-[5-(3-[[[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil](prop-2-en-1-il)amino]propil]-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-2(1*H*)-oxopirazin-1-il]-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida**

15 Una solución del compuesto de la etapa anterior (560 mg, 0,94 mmol, 1,00 equivalente) y Et₃N (286 mg, 2,83 mmol, 3,00 equivalentes) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después se añadió CH₃SO₂Cl (161 mg, 1,41 mmol, 1,50 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente y se extrajo con 3 x 30 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:10), para dar 0,5 g (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



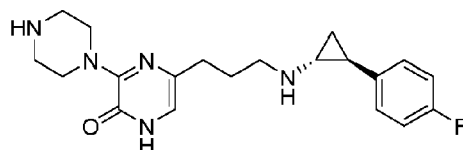
20 **4-[5-(3-[[[(1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-2(1*H*)-oxopirazin-1-il]-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida**

25 Una solución del producto de la etapa anterior (500 mg, 0,74 mmol, 1,00 equivalente, Pd(PPh₃)₄ (172 mg, 0,15 mmol, 0,20 equivalente) y 1,3-dimetil-1,3-diazinano-2,4,6-triona (348 mg, 2,23 mmol, 3,00 equivalentes) en THF (15 ml) se agitaron durante 2 horas a 50 °C en N₂. El producto bruto se purificó primero con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ /MeOH (50:1) y luego con el Procedimiento cromatográfico E (28 % a 80 % de CH₃CN, Tr: 7,75 min) para proporcionar 182 mg (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 LCMS: (ES, m/z): 633 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,96-7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,71-7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09-6,84 (m, 5H), 3,85 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,85-2,65 (m, 11H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H),

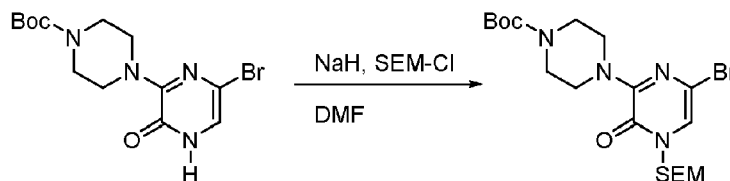
1,95-1,78 (m, 3H), 1,10-0,88 (m, 2H).

EJEMPLO 31



5

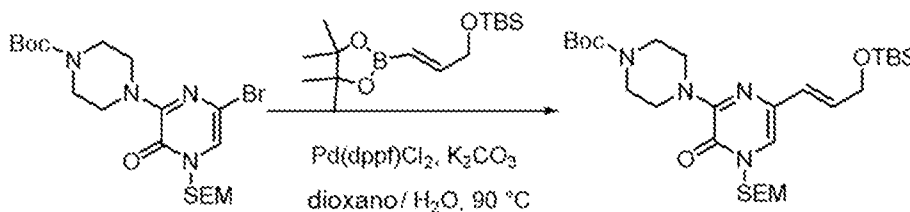
5-[3-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino]propil]-3-[piperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona



10

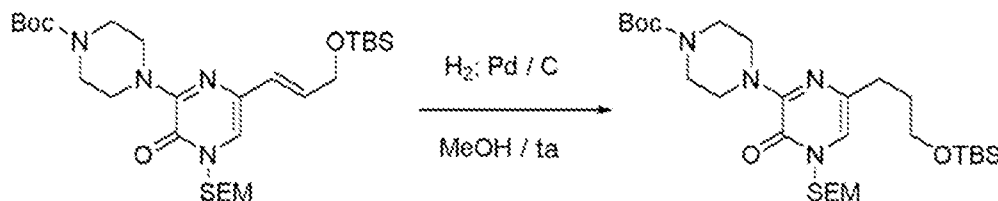
4-[6-bromo-3(4H)-oxo-4-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo El procedimiento para preparar el Intermedio **2-2** se usó con el Intermedio **14-1** (10 g, 27,84 mmol, 1,00 equivalente) y [2-(clorometoxi)etil]-trimetilsilano (6,8 g, 40,79 mmol, 1,50 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:30) para dar 10,5 g (77 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color blanquecino.

15



20

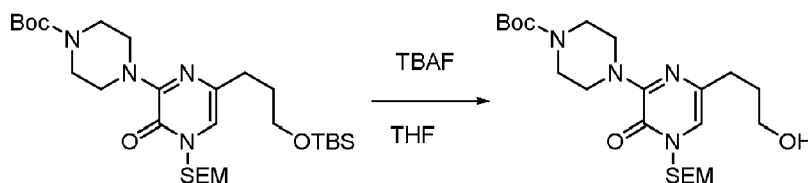
4-[6-[[1E]-3-[[terc-butildimetilsilil]oxi]prop-1-en-1-il]-3(4H)-oxo-4-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo El procedimiento para preparar el Intermedio **3-3** se utilizó con el producto de la etapa anterior (4 g, 8,17 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:50) para dar 1,5 g (32 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



25

4-[6-[3-[[terc-butildimetilsilil]oxi]propil]-3(4H)-oxo-4-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo El procedimiento para la preparación del Intermedio **3-4** se usó con el producto de la etapa anterior (1,5 g, 2,58 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,0 g (66 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

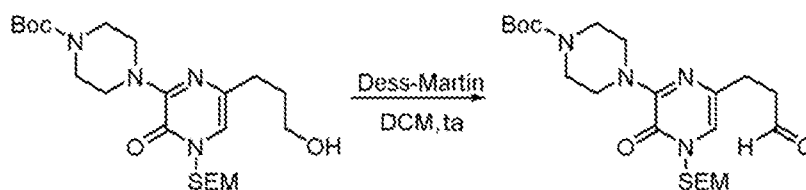
30



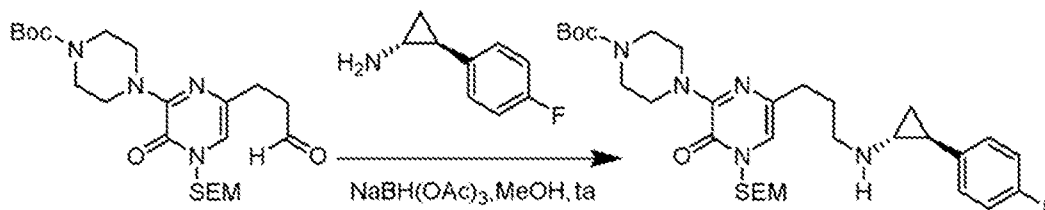
35

4-[6-(3-hidroxipropil)-3(4H)-oxo-4-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo El procedimiento para preparar el Intermedio **22-4** se usó con el producto de la etapa anterior (1 g, 1,72 mmol, 1,00

equivalente) para proporcionar 0,6 g (75 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

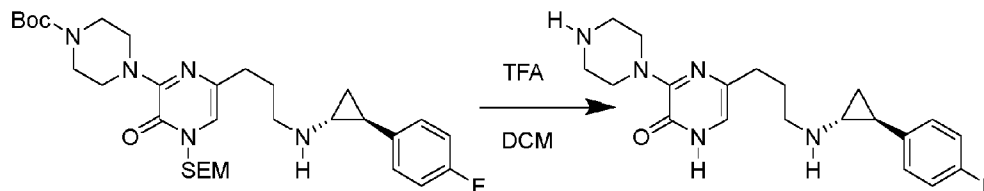


- 5 **4-(3(4*H*)-oxo-6-(3-oxopropil)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (600 mg, 1,28 mmol, 1,00 equivalente) para producir 0,3 g (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



- 10 **4-[6-(3-[[1*R*,2*S*]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3(4*H*)-oxo-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

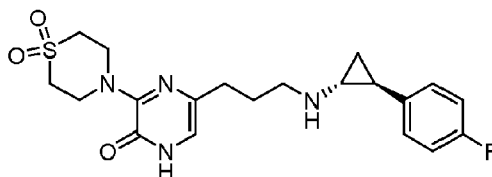
15 El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se usó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,64 mmol), proporcionando 0,2 g (52 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro. El producto se usó más adelante sin purificación adicional.



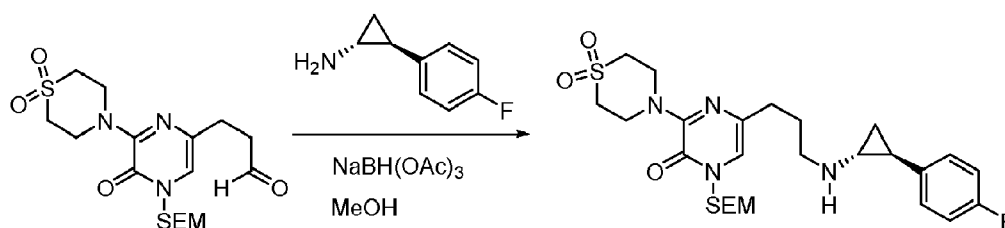
- 20 **5-[3-[[1*R*,2*S*]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[piperazin-1-il]pirazin-2(1*H*)-ona** La etapa de desprotección para preparar el **Ejemplo 14** a partir del Intermedio 14-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (200 mg, 0,17 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico B (30,0 % a 50,0 % de CH₃CN en 8 min), para dar 114,6 mg (45 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

25 LC-MS: (ES, m/z): 372 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,23-7,07 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,82-6,69 (s, 1H), 4,02-3,89 (m, 4H), 3,28-3,14 (m, 6H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,66-2,31 (m, 3H), 2,13-1,89 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 1H), 1,41-1,22 (m, 1H).

30 **EJEMPLO 32**

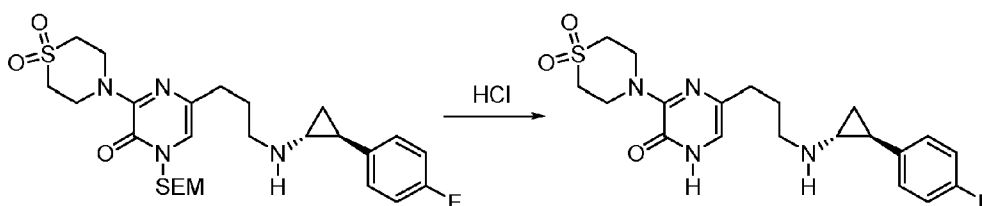


35 **3-[1,1-Dioxidotiormorfolino]-5-[3-[[1*R*,2*S*]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]pirazin-2(1*H*)-ona**



5-3-[[1,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-[[2-

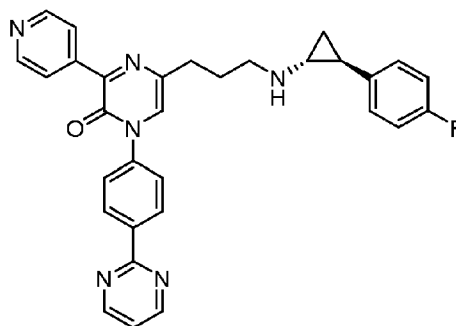
(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazin-2(1H)-ona La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se usó con el Intermedio **8-6** (150 mg, 0,36 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-ciclopropan-1-amina (109 mg, 0,72 mmol). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (3:2) para dar 140 mg (70,46 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.



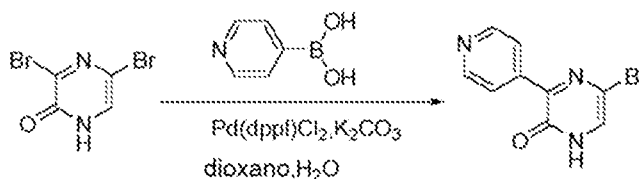
3-[1,1-Dioxidotiomorfolino]-5-[3-[[1,2S)-2-(4-fluorofenil)-ciclopropil]amino]propil]pirazin-2(1H)-ona La etapa de desprotección para preparar el ejemplo **2** a partir del Intermedio **2-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (140 mg, 0,25 mmol, 1 equivalente). El producto impuro (5 ml) se purificó usando el procedimiento cromatográfico C (20,0 % a 50,0 % de CH₃CN en 8 minutos), para dar 61 mg (28 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: (ES,m/z): 421 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,04-6,95 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,29-4,25 (m, 4H), 3,13-3,09 (m, 4H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 3H), 1,06-0,92 (m, 2H).

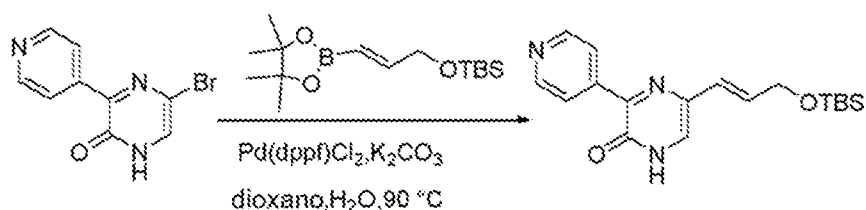
EJEMPLO 33



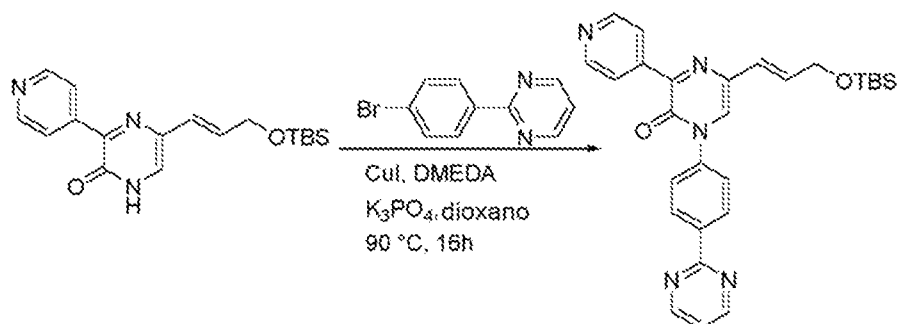
5-[3-[[1,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]propil]-3-(piridin-4-il)-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona



5-bromo-3-(piridin-4-il)pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 33-1) Una solución de 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (20 g, 0,08 mmol, 1 equivalente), ácido (piridin-4-il)borónico (10,7 g, 0,09 mmol, 1,11 equivalentes), K₂CO₃ (32,7 g, 0,24 mmol, 3 equivalentes) y Pd(dppf)Cl₂ (11,5 g, 0,02 mmol, 0,2 equivalentes) en dioxano (200 ml) y H₂O (50 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró y se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para dar 4 g (20 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

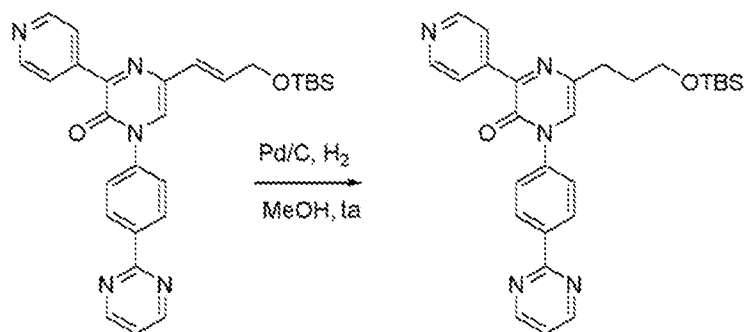


5 (E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 33-2) El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el Intermedio 33-1 (4 g, 15,87 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH (10:1) para dar 1,5 g (28 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

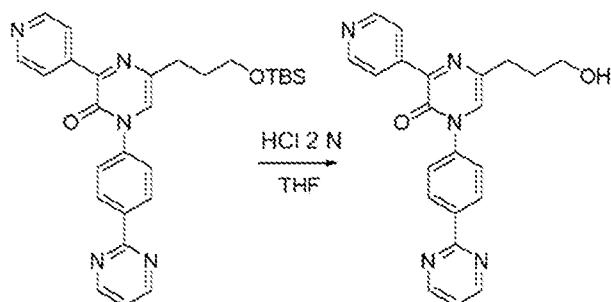


10 (E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)-1-(4-(pirimidin-2-il)fenil)pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 33-3) El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el Intermedio 33-2 (1,5 g, 4,37 mmol, 1 equivalente) y 2-(4-bromofenil)pirimidina (1,23 g, 5,24 mmol, 1,200 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 800 mg (37 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

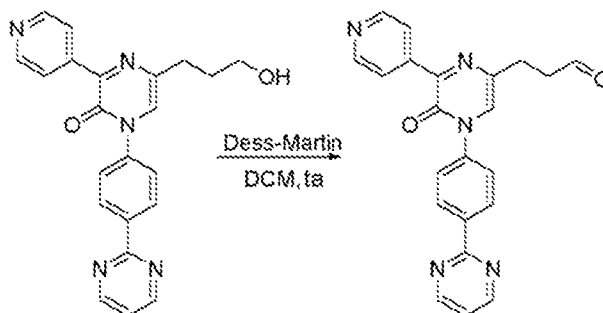
15



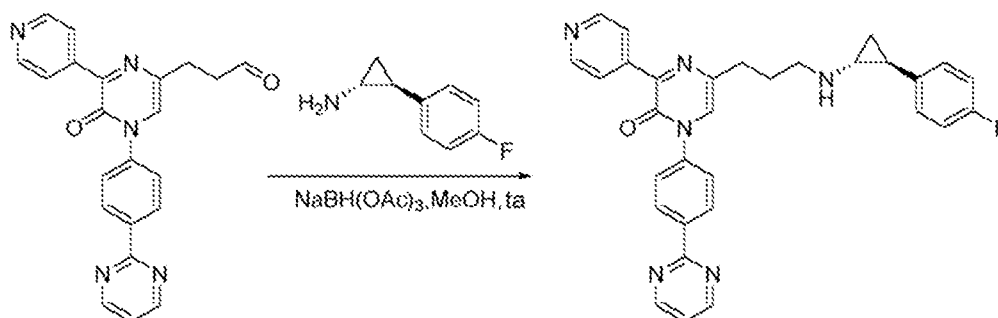
20 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-3-(piridin-4-il)-1-(4-(pirimidin-2-il)fenil)pirazin-2(1*H*)-ona (Intermedio 33-4) Se agitó una solución del Intermedio 33-3 (600 mg, 1,15 mmol, 1 equivalente) en MeOH (20 ml) sobre Pd/C (59,7 mg, 0,56 mmol, 0,49 equivalentes) en una atmósfera de H_2 durante 60 minutos a temperatura ambiente. El producto se filtró y el filtrado se concentró para dar 400 mg (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



5-**(3-Hidroxipropil)-3-(piridin-4-il)-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 33-5)** Una solución de Intermedio 33-4 (400 mg, 0,18 mmol), en HCl (2 N, 4 ml) y THF (8 ml) se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7 con Na₂CO₃. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 210 mg (88 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



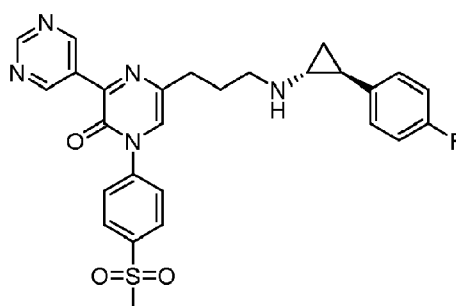
10 **3-(5-Oxo-6-(piridin-4-il)-4-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el Intermedio 33-5 (210 mg, 0,54 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (346,6 mg, 0,82 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 140 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



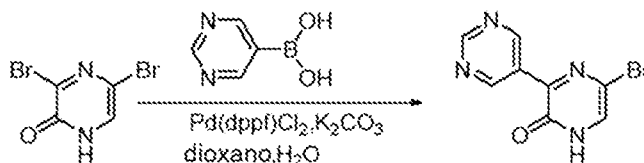
15 **5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil)-3-(piridin-4-il)-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]pirazin-2(1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (140 mg, 0,37 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (99,4 mg, 0,66 mmol, 1,8 equivalentes). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (42 % a 45 % de CH₃CN en 7 minutos), para dar 49,2 mg (25,98 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 LCMS: (ES, m/z): 519 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 8,92-8,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,75-8,64 (m, 5H), 8,77-8,33 (m, 2H), 7,74-7,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,49-7,34 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,11-6,68 (m, 4H), 2,90-2,81 (t, *J* = 7,35 Hz, 2H), 2,81-2,71 (t, *J* = 7,35 Hz, 2H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,1-1,88 (m, 3H), 1,16-0,94 (m, 2H).

25 EJEMPLO 34

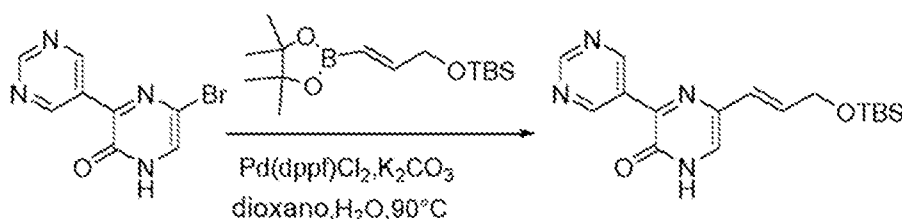


30 **5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2(1H)-ona**



5-bromo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 34-1)

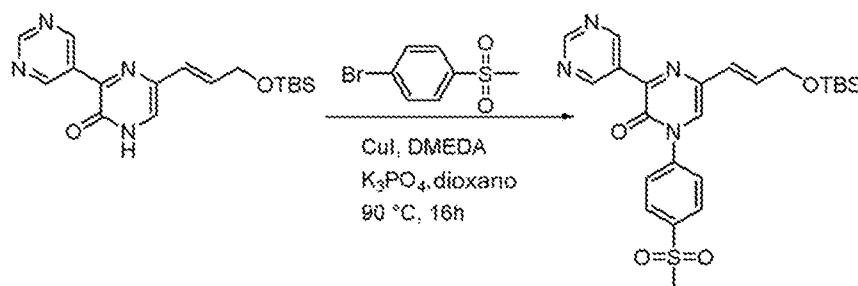
- 5 Una solución de 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (20 g, 78,78 mmol, 1 equivalente), K_2CO_3 (32,7 g, 236,60 mmol, 3,003 equivalentes), ácido (pirimidin-5-il)borónico (14,6 g, 117,83 mmol, 1,496 equivalentes) y $Pd(dppf)Cl_2$ (5,8 g, 7,93 mmol, 0,101 equivalentes) en dioxano (200 ml) y H_2O (20 ml) se agitó durante 2 horas a $90^\circ C$, después se concentró para dar 8 g (40 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



10

- (E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2(1H)-ona (Intermedio 34-2) Se utilizó el procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 con el producto de la etapa anterior (4,5 g, 17,78 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (4:1) para dar 3,8 g (61,99 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

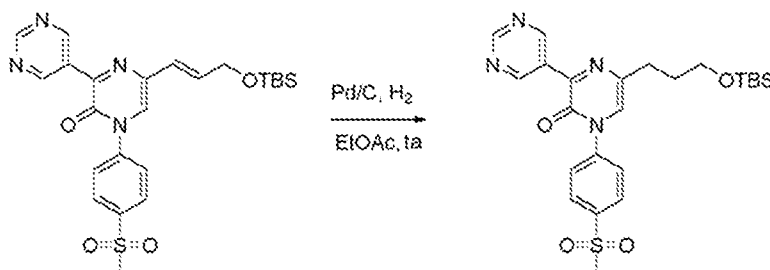
15



(E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2(1H)-ona

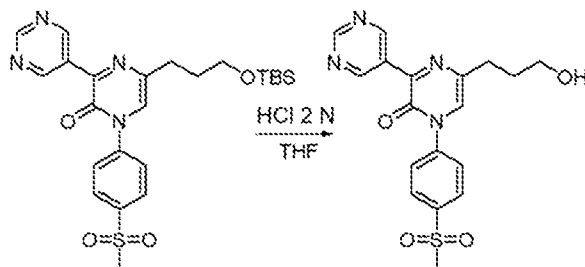
- 20 Una solución del producto de la etapa anterior (3,8 g, 11,03 mmol, 1 equivalente), 1-bromo-4-metanosulfonilbenceno (3,9 g, 16,55 mmol, 1,5 equivalentes), CuI (2,1 g, 11,03 mmol, 1 equivalente), DMEDA (1,9 g, 22,06 mmol, 2 equivalentes) y K_3PO_4 (7,0 g, 33,09 mmol, 3 equivalentes) en dioxano (50 ml) se agitó durante 16 h a $90^\circ C$, luego se concentró y se purificó con cromatografía en gel de sílice usando $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:10). Un segundo lote se sometió a las mismas condiciones de reacción y purificación, para proporcionar un rendimiento global de 800 mg (7,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

25

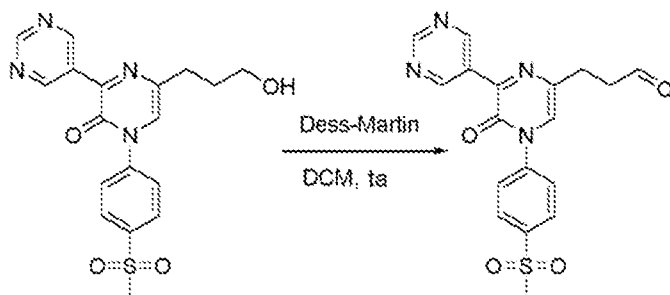


5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2(1H)-ona

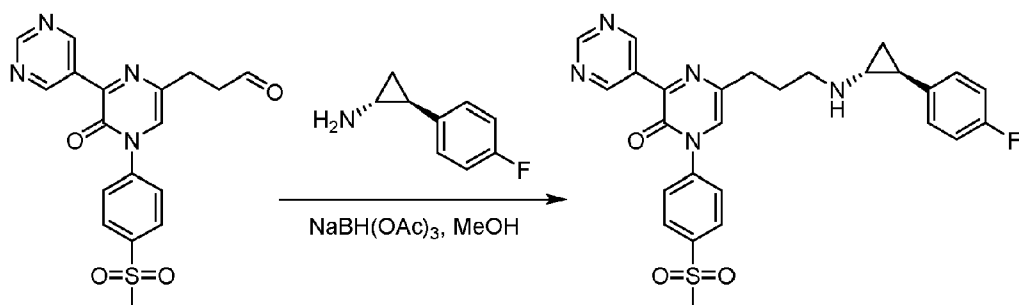
- 30 El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (800 mg, 0,40 mmol, 1 equivalente) para producir 600 mg (79,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.



- 5 **5-(3-Hidroxiopropil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2((1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 33-5 se utilizó con el producto de la etapa anterior (600 mg). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH (1:10) para dar 300 mg (64,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



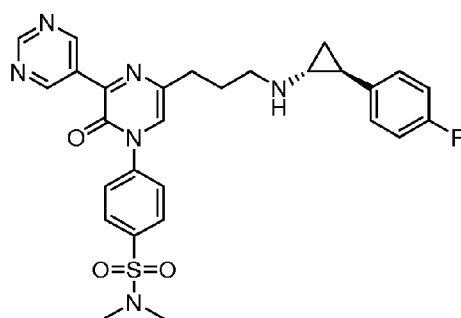
- 10 **3-(4-(4-(Metilsulfonil)fenil)-5-oxo-6-(pirimidin-5-il)-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,77 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (394,4 mg, 0,93 mmol, 1,2 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH (1:10) para dar 200 mg (67,45 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 15



- 20 **5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (200 mg, 0,52 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (118,0 mg, 0,78 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico F (18 % a 28 % de CH_3CN en 7 minutos), para dar 20,9 mg (7,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

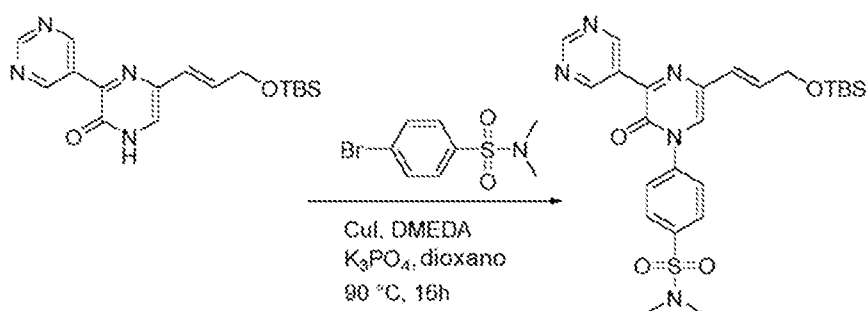
- 25 LC-MS: (ES, m/z): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 RMN ^1H (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm: 9,67 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 8,19-8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,84-7,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,17-2,98 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H).

- 30 **EJEMPLO 35**



4-[5-(3-(((1R,2S)-2-[4-fluorofenil]ciclopropil)amino)propil)-2-oxo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-1(2H)-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida

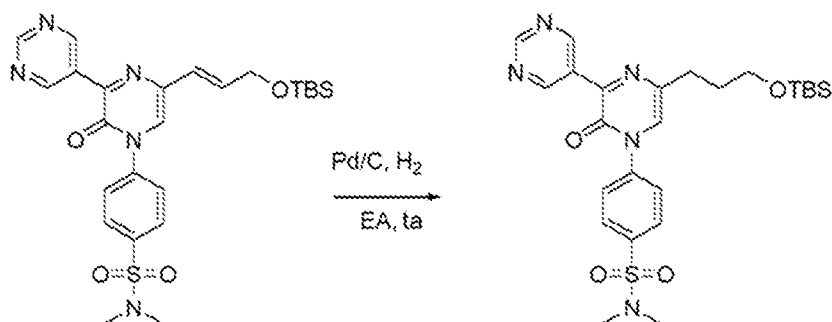
5



(E)-4-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-2-oxo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-1(2H)-il)-N,N-

dimetilbencenosulfonamida El procedimiento para preparar el Intermedio 13-1 se usó con el Intermedio 34-2 (2,6 g, 7,55 mmol, 1 equivalente) y 4-bromo-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida (3,0 g, 11,32 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (2:1) para dar 550 mg (10,13 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

10

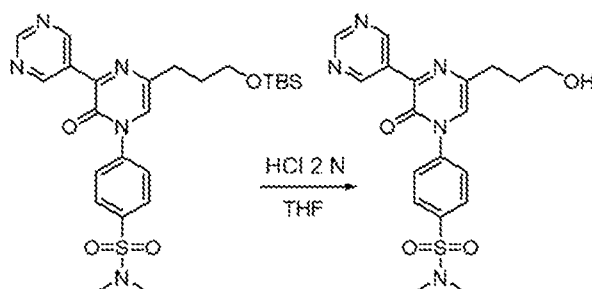


15

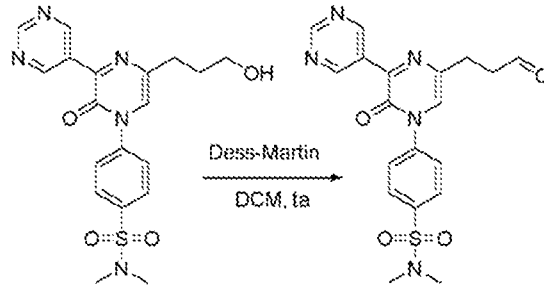
4-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-oxo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-1(2H)-il)-N,N-

dimetilbencenosulfonamida El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (550 mg, 1,04 mmol, 1 equivalente) para producir 420 mg (76,07 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

20



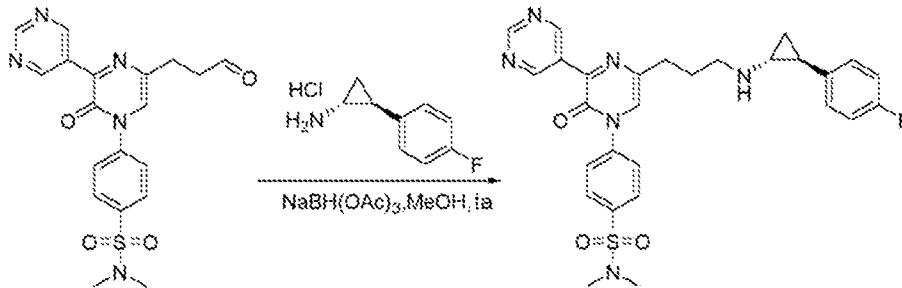
4-(5-(3-Hidroxipropil)-2-oxo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-1(2H)-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida El procedimiento para preparar el Intermedio 33-5 se usó con el producto de la etapa anterior (420 mg, 0,79 mmol, 1 equivalente) para producir 180 mg (55 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.



5

N,N-Dimetil-4-(2-oxo-5-(3-oxopropil)-3-(pirimidin-5-il)pirazin-1(2H)-il)bencenosulfonamida El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (180 mg, 0,43 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (220,5 mg, 0,52 mmol, 1,20 equivalentes). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ /MeOH (40:1) para dar 120 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

10



15

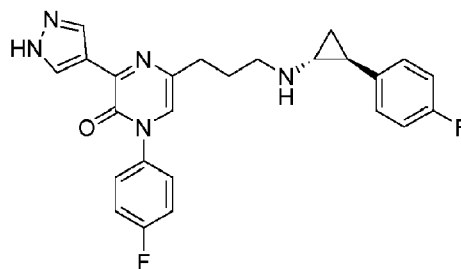
4-(5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-2-oxo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-1(2H)-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (120 mg, 0,29 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (52,9 mg, 0,35 mmol, 1,2 equivalentes). El producto impuro se purificó usando el procedimiento cromatográfico B (15 % a 45 % de CH₃CN), para dar 13,3 mg (5,57 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color incoloro.

20

LC-MS: (ES,m/z): 549 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 9,67 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 8,19-8,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,84-7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 3H), 3,17-2,98 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H).

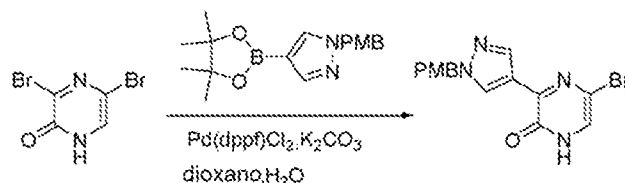
25

EJEMPLO 36



1-[4-fluorofenil]-5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[1H-pirazol-4-il]pirazin-2(1H)-ona

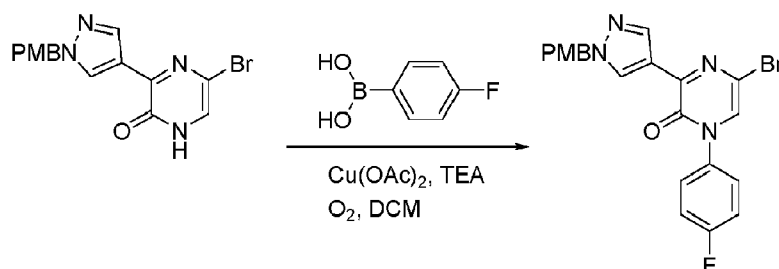
30



5-Bromo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona

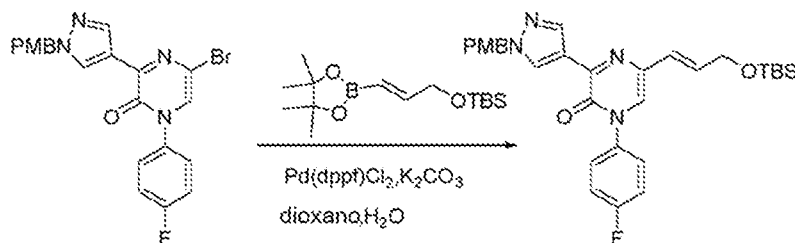
- 5 Una solución de 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (4,8 g, 19,10 mmol, 1 equivalente), 1-[(4-metoxifenil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6 g, 19,10 mmol, 1 equivalente), K₂CO₃ (7,9 g, 57,29 mmol, 3 equivalentes) y Pd(dppf)Cl₂ (1,4 g, 1,91 mmol, 0,1 equivalente) en dioxano (100 ml) y H₂O (10 ml) se agitó durante 4 horas en atmósfera de N₂ a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (30:1) para dar 2,4 g (34,8 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

10



- 15 **5-Bromo-1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona** Una solución del producto de la etapa anterior (2,4 g, 6,64 mmol, 1 equivalente), ácido (4-fluorofenil)borónico (1,9 g, 13,29 mmol, 2,00 equivalentes), TEA (1,3 g, 13,29 mmol, 2 equivalentes) y Cu(OAc)₂ (1,8 g, 9,97 mmol, 1,5 equivalentes) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío y se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (50:1) para dar 1,4 g (46,3 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

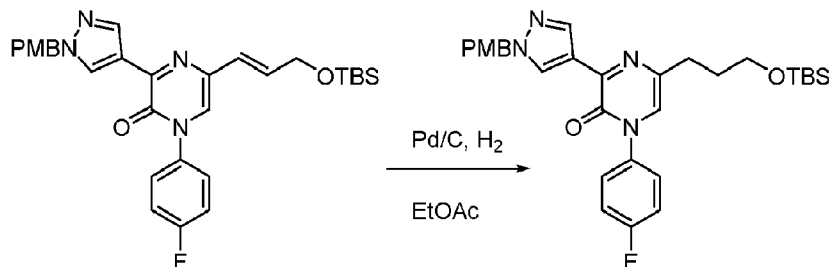
15



20

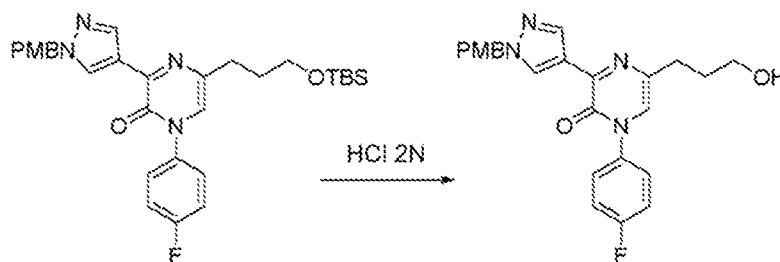
- 20 **(E)-5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 Se utilizó con el producto de la etapa anterior (1,3 g, 2,86 mmol). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (20:1) para dar 1 g (64 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

25

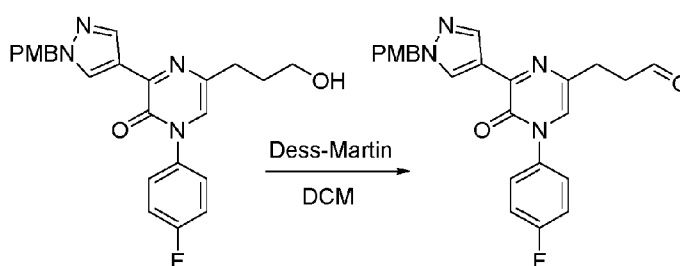


- 30 **5-(3-((tert-Butildimetilsilil)oxi)propil)-1-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (1 g, 1,83 mmol, 1 equivalente) para producir 900 mg (90 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

30

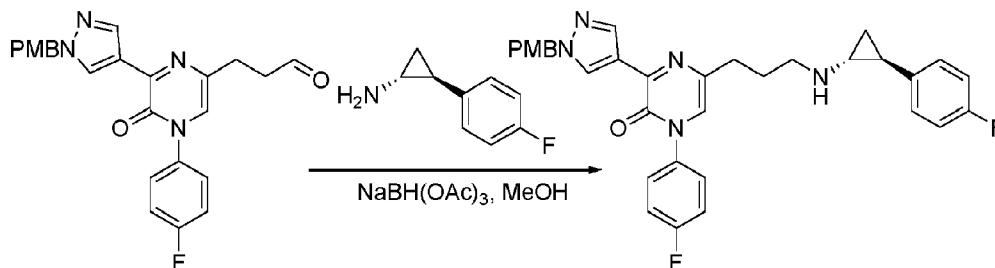


- 5 **1-(4-fluorofenil)-5-(3-hidroxiopropil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona** Una solución del producto de la etapa anterior (800 mg, 1,46 mmol, 1 equivalente) y HCl (2 ml, 4M en dioxano) en dioxano (2 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para dar 400 mg (63,2 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



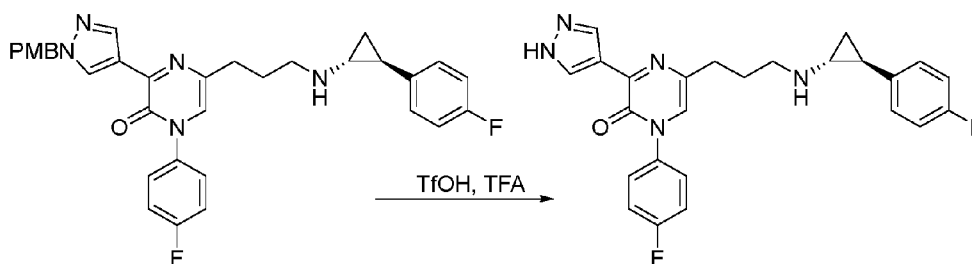
- 10 **3-(4-(4-fluorofenil)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se usó con el producto de la etapa anterior (350 mg, 0,81 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (410,0 mg, 0,97 mmol, 1,2 equivalentes), con un tiempo de reacción de 4 horas. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para dar 250 mg (71,8 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

15



- 20 **1-(4-fluorofenil)-5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 4-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (250 mg, 0,58 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-ciclopropan-1-amina (104,9 mg, 0,69 mmol, 1,2 equivalentes), con 16 horas de tiempo de reacción. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (5:1) para dar 200 mg (61 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

25



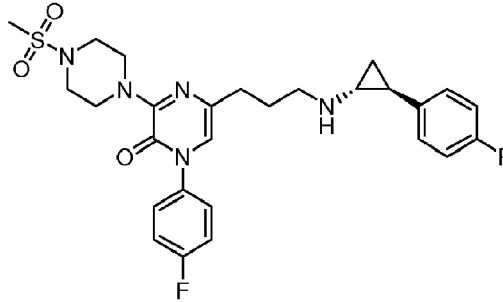
1-(4-fluorofenil)-5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona

- 30 Una solución del producto de la etapa anterior (200 mg, 0,35 mmol, 1 equivalente) en una mezcla de TFA (1 ml), TFOH (1 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto impuro (200 MG) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico F (25 % a 35 % de CH₃CN en 7

minutos), para dar 18,6 mg (9,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

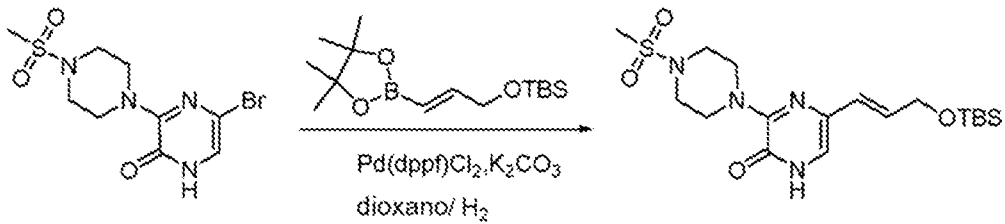
LC-MS: (ES, m/z): 448 [M+H]⁺ RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,47 (s, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,06-7,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,79-2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,43-1,31 (m, 1H).

EJEMPLO 37



10

1-(4-fluorofenil)-5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona

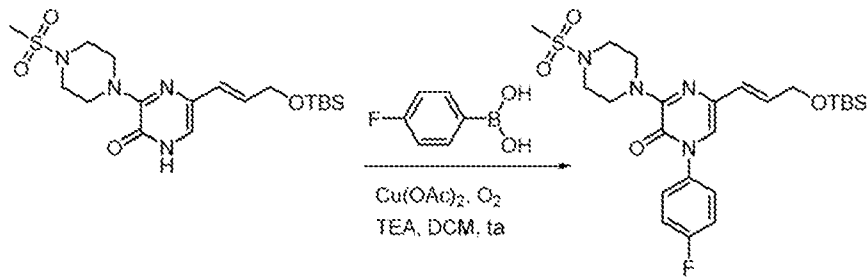


15

(E)-5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona

(Intermedio 37-1) El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el Intermedio 3-1 (10 g, 29,66 mmol) con un tiempo de reacción de 3 horas a 90 °C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 2,8 g (22 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

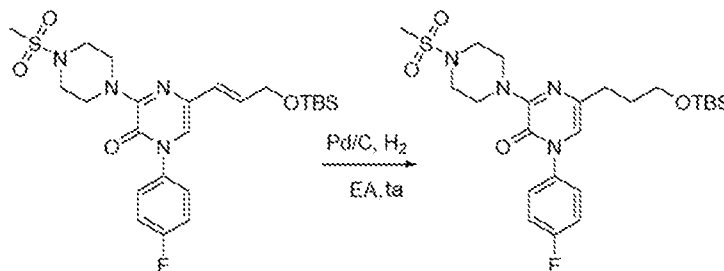
20



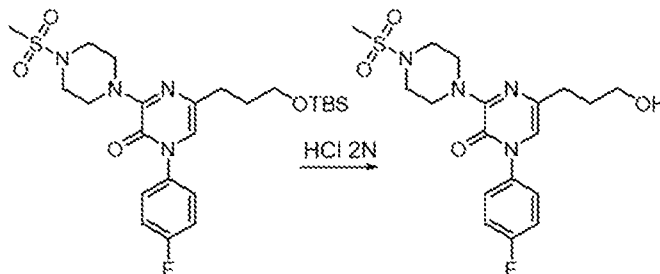
25

(E)-5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona

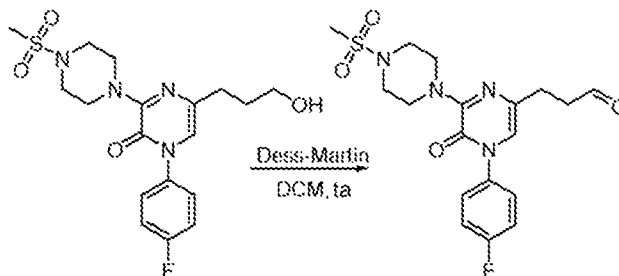
El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se usó con el producto de la etapa anterior y ácido 4-fluorofenilborónico (1,1 g, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 1,6 g (58 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



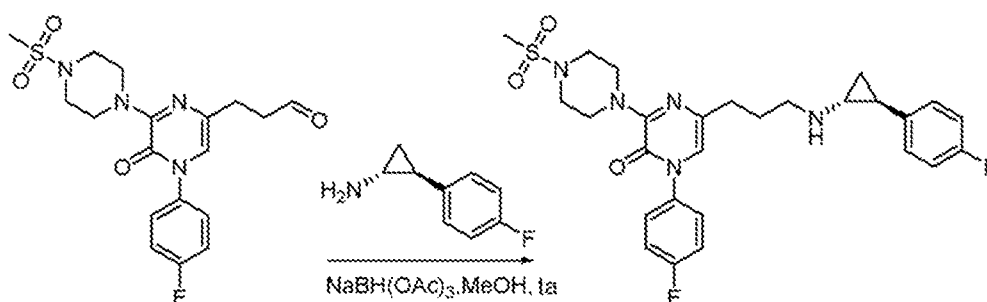
5 **5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (1,6 g, 1,0 equivalente) para proporcionar 1 g (60 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



10 **1-(4-fluorofenil)-5-(3-hidroxi)propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 33-5 se utilizó con el producto de la etapa anterior (1 g, 1,0 equivalente). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 390 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



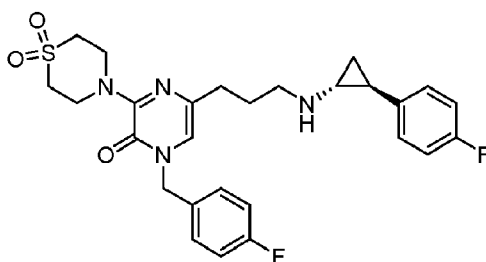
15 **3-(4-(4-fluorofenil)-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (380 mg, 0,93 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (589,0 mg, 1,39 mmol, 1,500 equivalente). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 340 mg (89,9 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



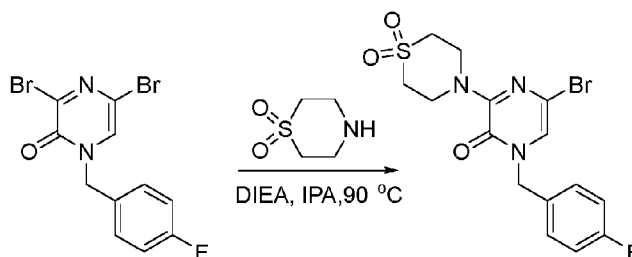
25 **1-(4-fluorofenil)-5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (340 mg, 0,83 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (226,5 mg, 1,50 mmol, 1,8 equivalentes). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (40 % a 56 % de CH₃CN en 16,5 minutos), para dar 67,1 mg (14,9 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

30 LCMS: (ES, m/z): 544 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,50-7,39 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,13-6,91 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 3,91-3,81 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,84-2,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 3H), 1,14-0,93 (m, 2H).

35 EJEMPLO 38



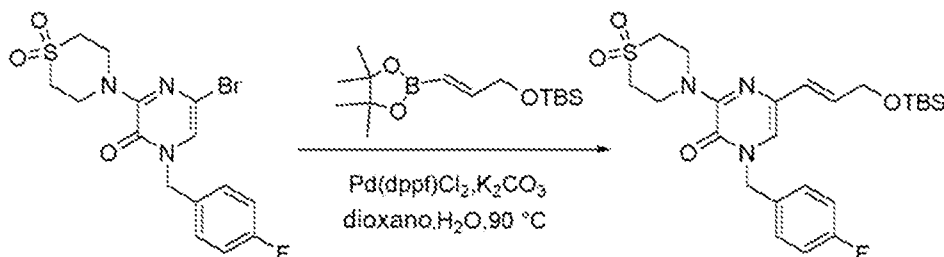
5 **3-(1,1-dióxidotiomorfolino)-1-(4-fluorobencil)-5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]pirazin-2((1H)-ona**



10 **5-bromo-3-(1,1-dióxidotiomorfolino)-1-(4-fluorobencil)pirazin-2(1H)-ona**

Una solución de 1,1-dióxido de tiormorfolina (2,8 g, 20,72 mmol, 1,5 equivalentes), 3,5-dibromo-1-(4-fluorofenil)metil-1,2-dihidropirazin-2-ona (5 g, 13,81 mmol, 1 equivalente), IPA (30 ml), DIEA (5,4 g, 41,44 mmol, 3 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla resultante se concentró. El sólido que se formó se lavó con 100 ml de CH₂Cl₂. Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar 4 g (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

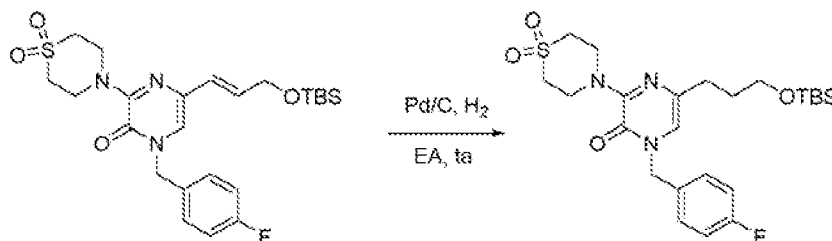
15



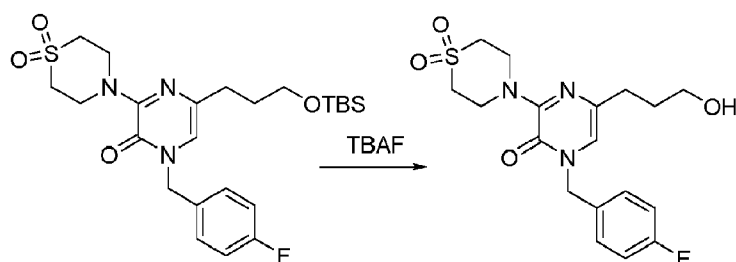
20 **(E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(1,1-dióxido-tiormorfolino)-1-(4-fluorobencil)pirazin-2(1H)-ona**

El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el producto de la etapa anterior (4 g, 9,61 mmol), usando un tiempo de reacción de 2 horas a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:4) para dar 3 g (61 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

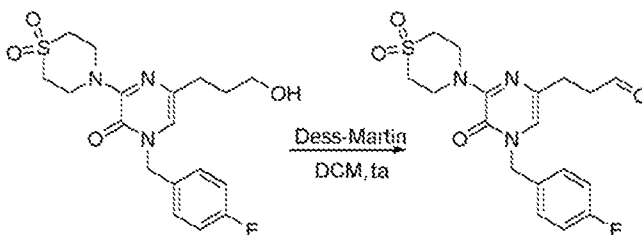
25



5-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)propil)-3-(1,1-dióxidotiomorfolino)-1-(4-fluorobencil)pirazin-2((1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (3 g, 5,91 mmol, 1 equivalente) para proporcionar 2,5 g (83 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

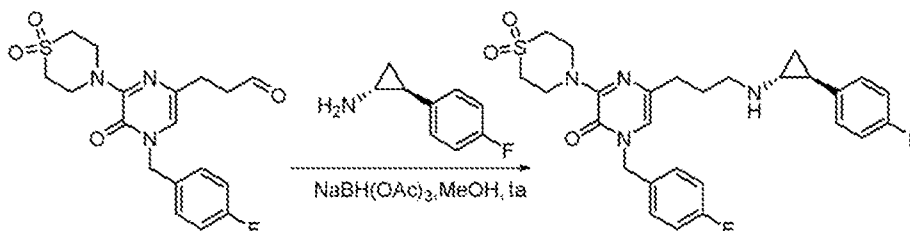


5 **3-(1,1-Dioxidotiomorfolino)-1-(4-fluorobencil)-5-(3-hidroxi)propilpirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **22-4** se usó con el producto de la etapa anterior (2,5 g, 4,90 mmol), usando un tiempo de reacción de 2 horas. El producto impuro se purificó usando cromatografía de fase inversa C₁₈ usando H₂O/MeCN (3:1) para dar 1,2 g (61,9 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.



10 **3-(6-(1,1-Dioxidotiomorfolino)-4-(4-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio **1-7** se usó con el producto de la etapa anterior (600 mg, 1,52 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (772,2 mg, 1,82 mmol, 1,200 equivalentes), usando 2 horas de tiempo de reacción. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:2) para dar 400 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

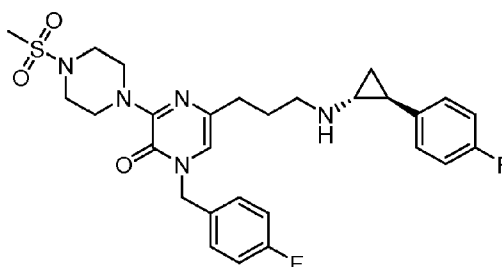
15



20 **3-(1,1-Dioxidotiomorfolino)-1-(4-fluorobencil)-5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **4-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 1,02 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (184,4 mg, 1,22 mmol, 1,2 equivalentes). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (44 % a 74 % de CH₃CN) para dar 69,3 mg (12,9 %) del compuesto del título en forma de un semisólido de color blanquecino.

25 LC-MS: (ES,m/z): 529 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,41-7,36 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 4H), 7,02-6,93 (m, 3H), 5,12-5,00 (s, 2H), 4,31-4,28 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,73-2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,09-1,82 (m, 3H), 1,06-0,95 (m, 2H).

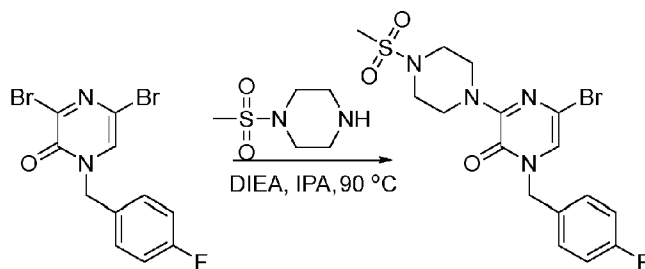
EJEMPLO 39



30

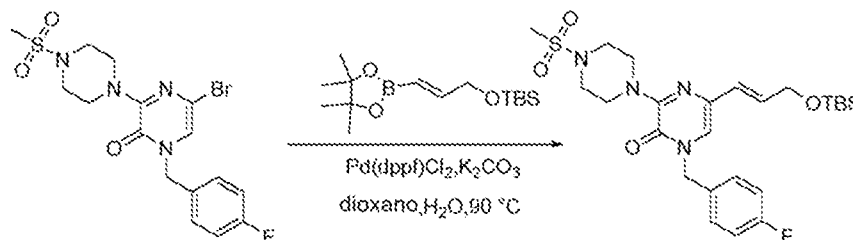
1-(4-fluorobencil)-5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-

il]pirazin-2(1H)-ona

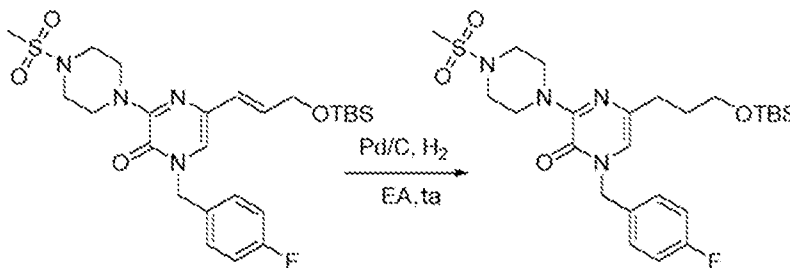


5 **5-Bromo-1-(4-fluorobencil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se usó con 3,5-dibromo-1-[(4-fluorofenil)metil]-1,2-dihidropirazin-2-ona (5 g, 13,8 mmol, 1 equivalente) y 1-metanosulfonylpiperazina (3,4 g, 0,02 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 4,8 g (78 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

10

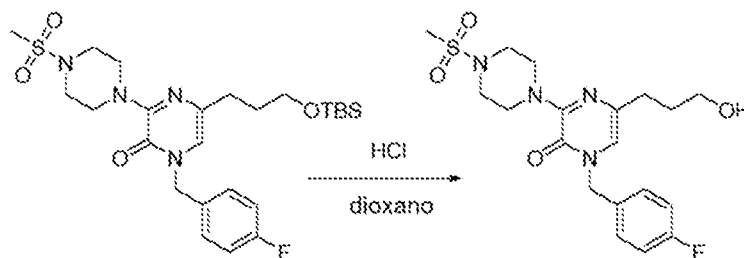


15 **(E)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-1-(4-fluorobencil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el producto de la etapa anterior (4,8 g, 10,78 mmol), usando 4 horas de tiempo de reacción a 90 °C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 3 g (49,78 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



20

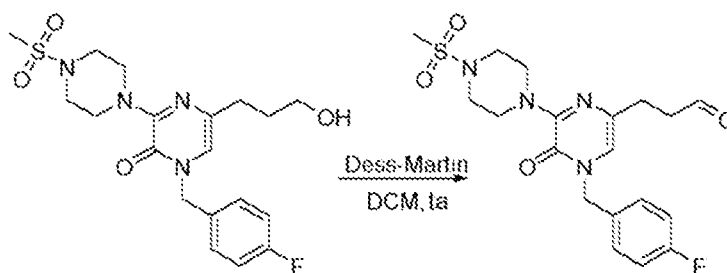
5-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)propil)-1-(4-fluorobencil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (3 g, 5,58 mmol, 1,0 equivalente) para producir 2 g (63 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



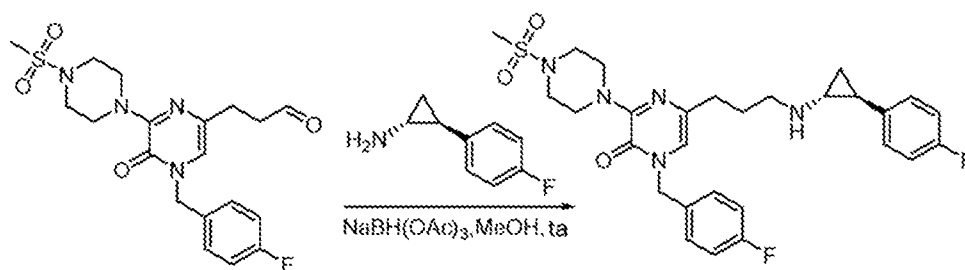
25

1-(4-fluorobencil)-5-(3-hidroxi)propil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 33-5 se usó con el producto de la etapa anterior (2 g, 3,72 mmol), para dar 360 mg (23 %) del

compuesto del título en forma de un aceite amarillo.



- 5 **3-(4-(4-fluorobencil)-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (360 mg, 0,85 mmol, 1 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 300 mg (83,73 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



10

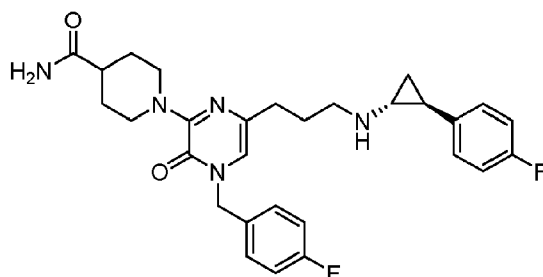
- 1-**(4-fluorofenil)-5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,71 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (128,8 mg, 0,85 mmol, 1,20 equivalentes). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico G (25 % B a 37 % de CH₃CN en 8 minutos), para dar 135,7 mg (35,5 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón.

15

LCMS: (ES,m/z): 558 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,44-7,34 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,40-3,18 (m, 6H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,63-2,31 (m, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H).

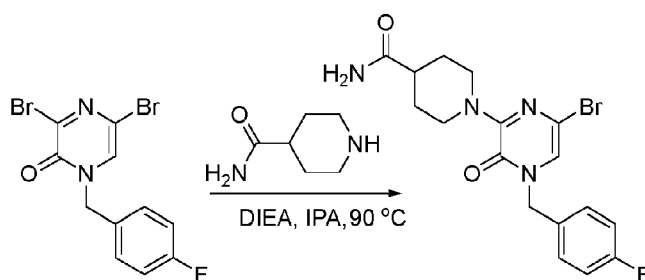
20

EJEMPLO 40

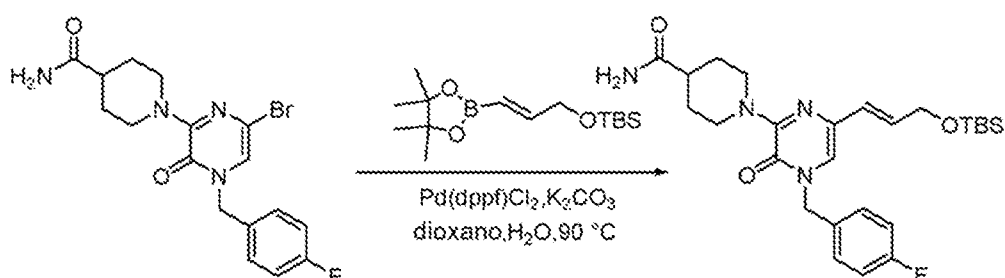


25

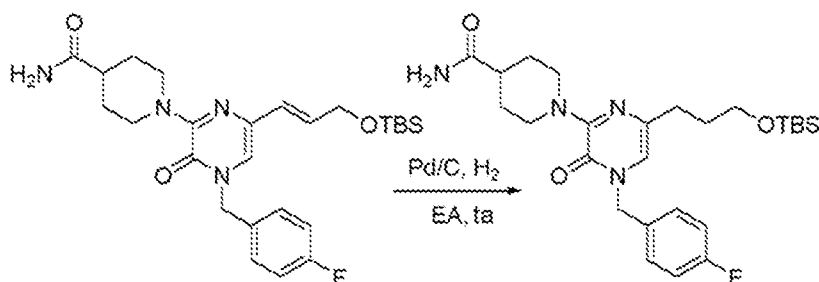
- 1-[**4-(4-fluorobencil)-6-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]piperidin-4-carboxamida**



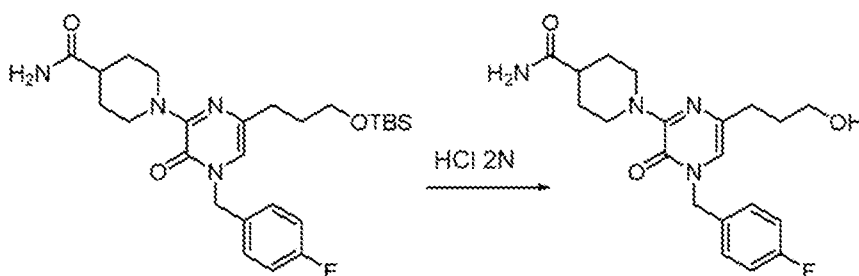
- 5 **1-(6-Bromo-4-(4-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)piperidin-4-carboxamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 2-1 se utilizó con 3,5-dibromo-1-(4-fluorobencil)pirazin-2(1H)-ona (5 g, 13,81 mmol, 1,00 equivalente) y piperidin-4-carboxamida (1,94 g, 15,19 mmol, 1,10 equivalentes), usando un tiempo de reacción de 3 horas a 90 °C, para dar 5 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.



- 10 **(E)-1-(6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-4-(4-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)piperidin-4-carboxamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se utilizó con el producto de la etapa anterior (5 g, 12,2 mmol, 1,00 equivalente) y *tert*-butildimetil[[[2E]-3-[tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]prop-2-en-1-il]oxi]silano (4,73 g, 15,88 mmol, 1,30 equivalentes), usando un tiempo de reacción de 1 hora a 90°C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 2,2 g (24 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.
- 15

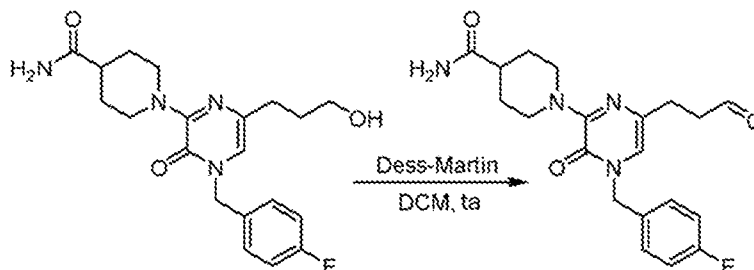


- 20 **1-(6-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)propil)-4-(4-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)piperidin-4-carboxamida** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (2,2 g, 1,78 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 2 g (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.



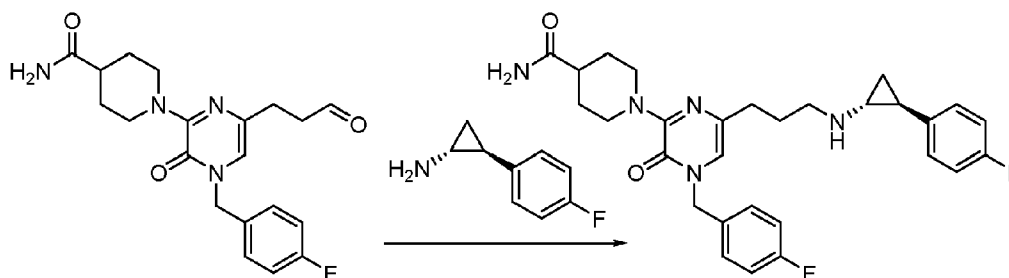
1-(4-(4-fluorobencil)-6-(3-hidroxipropil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-piperidin-4-carboxamida El procedimiento para preparar el Intermedio **33-5** se usó con el producto de la etapa anterior (2 g, 1,42 mmol, 1,00 equivalente), utilizando 2 horas de tiempo de reacción a 25 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc para dar 1,1 g (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

5



1-(4-(4-fluorobencil)-3-oxo-6-(3-oxopropil)-3,4-dihidropirazin-2-il)-piperidin-4-carboxamida El procedimiento para preparar el Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (1 g, 1,00 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (2:1) para dar 310 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

10



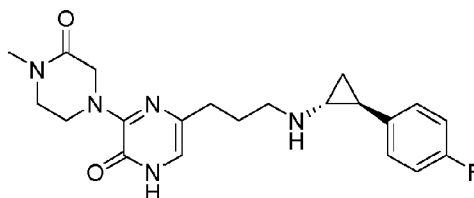
1-(4-(4-fluorobencil)-6-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-propil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-piperidin-4-carboxamida La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (310 mg, 0,71 mmol, 1,00 equivalente) y (1R, 2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (162 mg, 1,07 mmol, 1,50 equivalentes). El producto impuro (4 ml) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico F (22 % a 32 % de CH₃CN en 7 minutos), para dar 40 mg (22 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20

LC-MS: (ES,m/z): 522 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,38-7,33 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,88-4,71 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 3H), 2,51-2,41 (m, 4H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 4H), 1,45-1,33 (m, 2H).

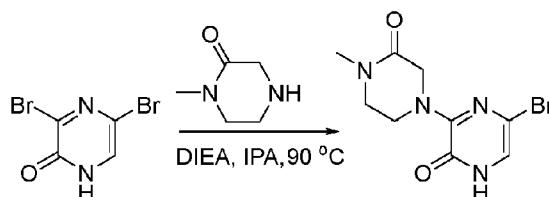
25

EJEMPLO 41



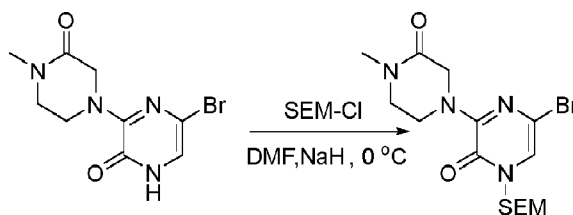
5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[4-metil-3-oxopiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona

30



5-Bromo-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio **2-1** se usó

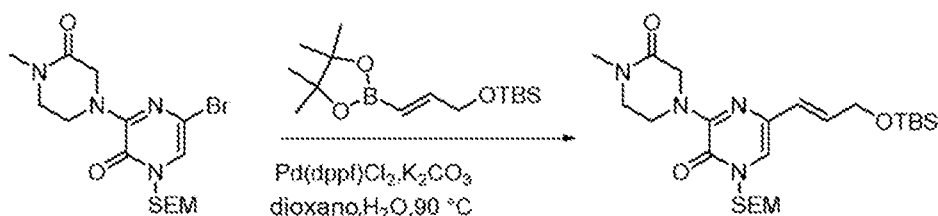
con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (20 g, 78,78 mmol, 1 equivalente) y 1-metilpiperazin-2-ona (10,8 g, 94,54 mmol, 1,20 equivalentes), usando 6 horas del tiempo de reacción a 90 °C, para dar 18 g (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



5

5-Bromo-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)pirazin-2((1H)-ona Una mezcla del producto de la etapa anterior (12 g, 41,80 mmol, 1 equivalente) y NaH (5,0 g, 125,4 mmol, 3,0 equivalentes) en DMF (200 ml) se agitó durante 1 hora a 0 °C, luego se añadió [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (10,5 g, 62,7 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. La reacción se detuvo y se extrajo con 5 x 500 ml de EtOAc. La mezcla resultante se concentró, para proporcionar 6 g (34 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

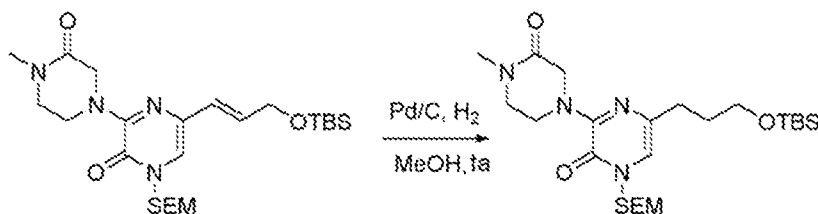
10



15

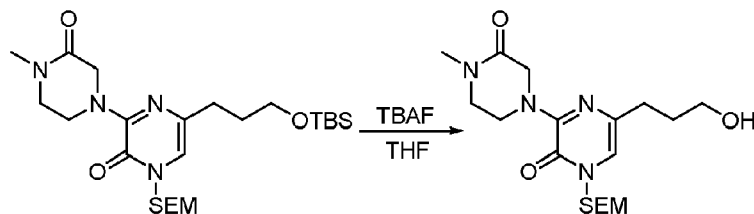
(E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazin-2((1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 Se utilizó con el producto de la etapa anterior (6 g, 14,38 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 6 g (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

20



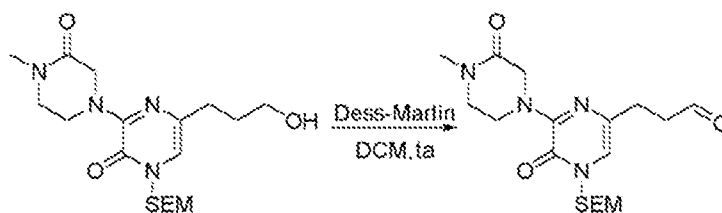
25

5-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)propil)-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazin-2((1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 1-5 se usó con el producto de la etapa anterior (6 g, 11,81 mmol, 1,0 equivalente) para proporcionar 5,5 g (91 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

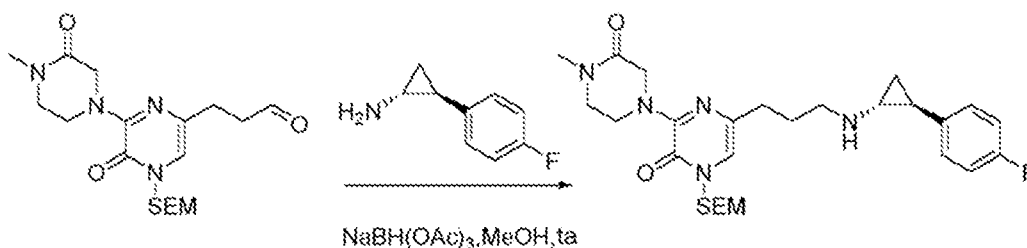


30

5-(3-Hidroxipropil)-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazin-2((1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio 22-4 se usó con el producto de la etapa anterior (5,5 g, 10,78 mmol), usando 6 horas de tiempo de reacción. El producto bruto se purificó por HP-Flash con MeCN/H₂O para dar 4 g (63 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

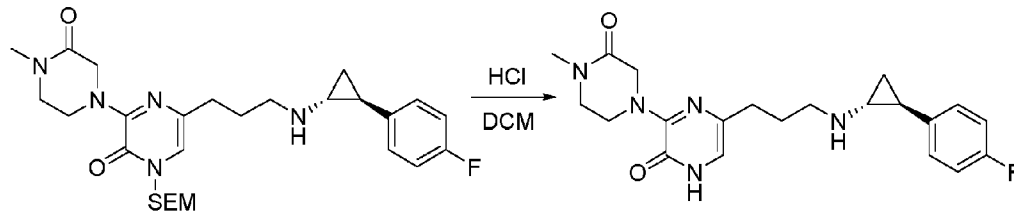


5 **3-(6-(4-Metil-3-oxopiperazin-1-il)-5-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (1,5 g, 3,78 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 800 mg (80,03 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



10 **5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazin-2(1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (800 mg, 2,03 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (551,8 mg, 3,65 mmol, 1,8 equivalentes). El producto impuro se purificó por TLC con MeOH/CH₂Cl₂ (5:1) para dar 350 mg (32,62 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

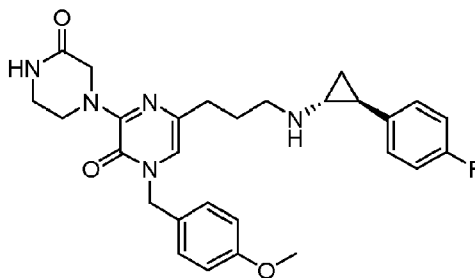
15



20 **5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** Una solución del producto de la etapa anterior (320 mg, 603 mmol, 1 equivalente) en HCl (4N, 10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El pH se ajustó con Na₂CO₃ a 7. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó usando el Procedimiento cromatográfico B (15 % de B a 43 % de CH₃CN en 7 min), para dar 85 mg (10,5 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

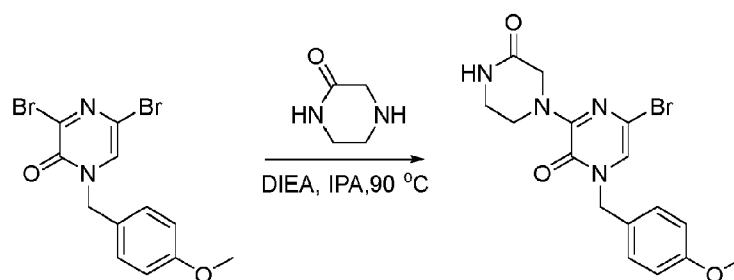
25 LCMS: (ES, m/z): 400 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,25-7,17 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,51-3,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 4H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H).

EJEMPLO 42



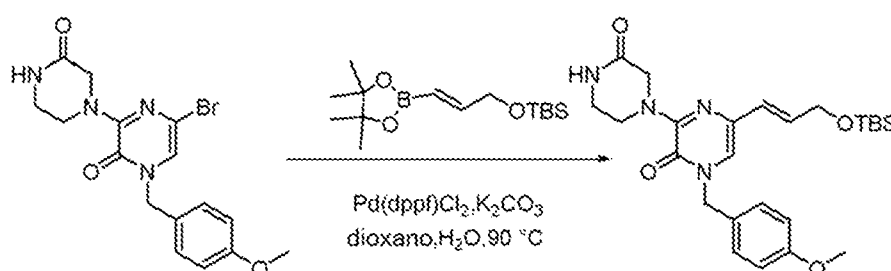
30

5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-1-[4-metoxibencil]-3-[3-oxopiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona

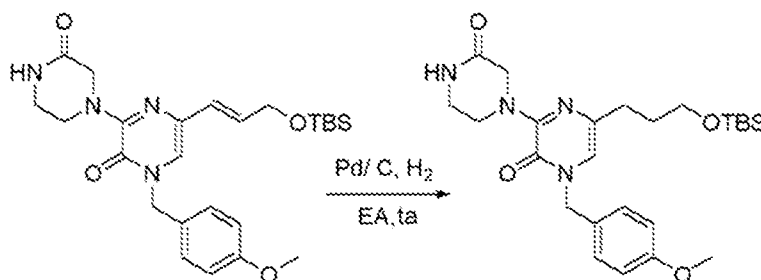


5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-oxopiperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona

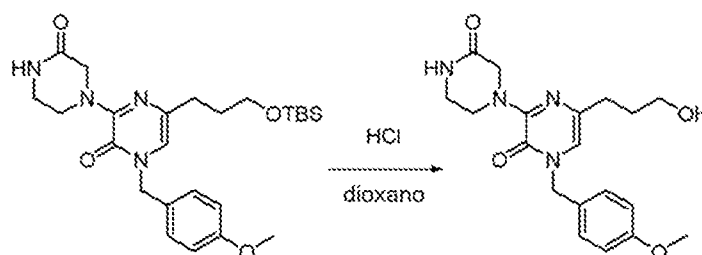
- 5 El procedimiento para preparar el Intermedio **2-1** se utilizó con 3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona (6 g, 16,04 mmol, 1,00 equivalente) y piperazin-2-ona (1,6 g, 19,28 mmol, 1,20 equivalentes), usando 3 horas de tiempo de reacción a 90 °C, para dar 6,0 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



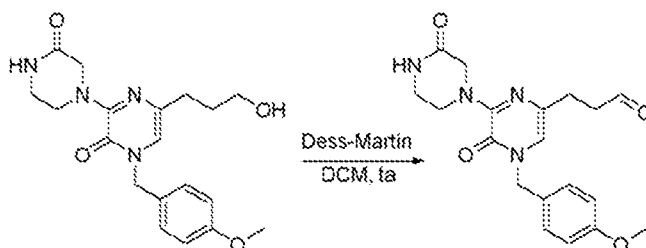
- 10 **(E)-5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-(3-oxopiperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **3-3** se usó con el producto de la etapa anterior (4,3 g, 11,14 mmol, 1,00 equivalente), usando 1 hora de tiempo de reacción a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 1,7 g (24 %) del compuesto del título en forma de un sólido naranja.
- 15



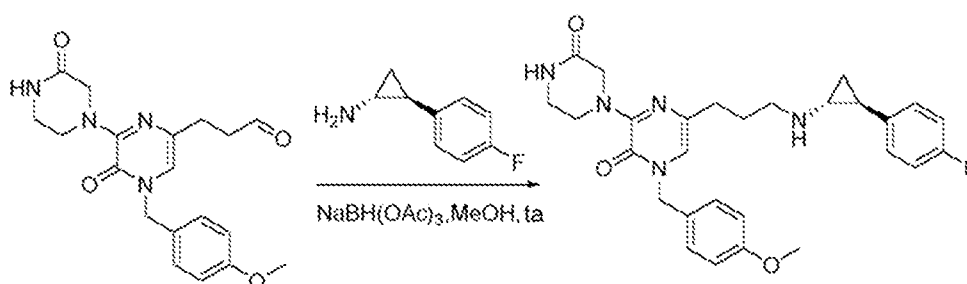
- 20 **5-(3-((tert-Butildimetilsilil)oxi)propil)-1-(4-metoxibencil)-3-(3-oxo-piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **3-4** se usó con el producto de la etapa anterior (1,7 g, 1,78 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 1,3 g (80 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



- 25 **5-(3-Hidroxipropil)-1-(4-metoxibencil)-3-(3-oxopiperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **3-5** Se utilizó con el producto de la etapa anterior. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc para dar 500 mg (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



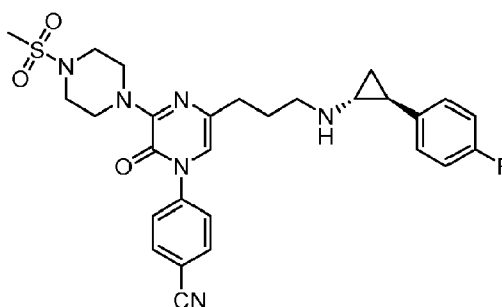
- 5 **3-(4-(4-metoxibencil)-5-oxo-6-(3-oxopiperazin-1-il)-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 1,00 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (2:1) para proporcionar 220 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



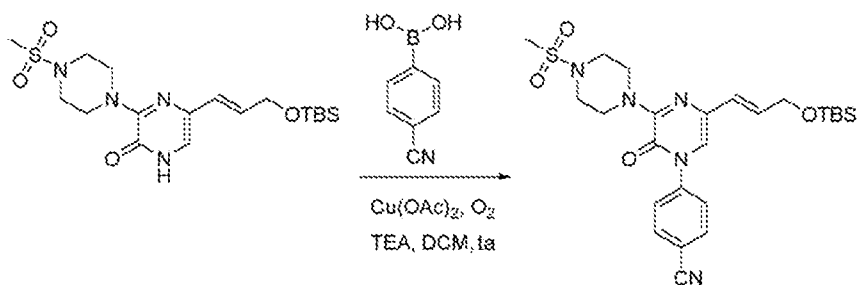
- 10 **5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-1-(4-metoxibencil)-3-(3-oxopiperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (220 mg, 0,71 mmol, 1,00 equivalente) y (1R, 2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (162 mg, 1,07 mmol, 1,50 equivalentes). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (45 % a 60 % de CH₃CN en 7 minutos), para dar 16,4 mg (22 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 506 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,28-7,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,01-6,84 (m, 7H), 5,00 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,04-4,00 (td, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,42-3,38 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,70-2,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,44-2,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 3H), 1,14-0,90 (m, 2H).

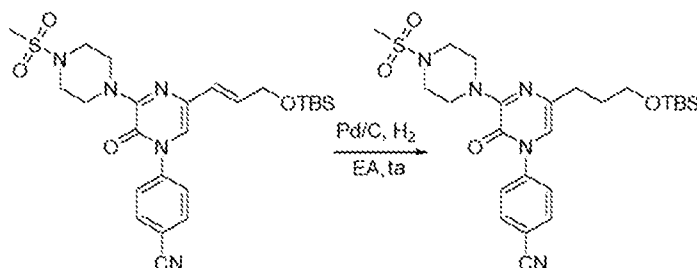
20 EJEMPLO 43



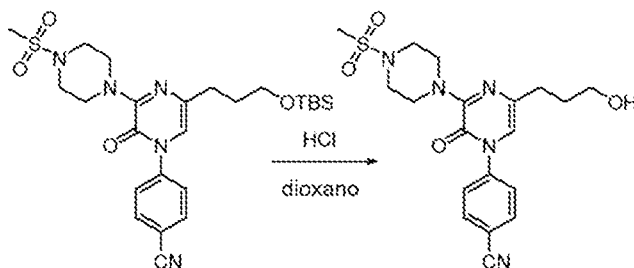
- 25 **4-[5-(3-(((1R,2S)-2-[4-fluorofenil]ciclopropil)amino)propil)-3-(4-[metilsulfonyl]piperazin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzonitrilo**



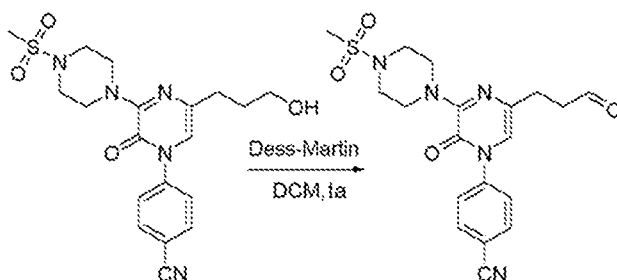
- 5 **(E)-4-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se usó con el Intermedio 37-1 (9 g, 21,00 mmol, 1 equivalente) y ácido (4-cianofenil)borónico (3,6 g, 25,2 mmol, 1,2 equivalentes). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando PE/EtOAc (3:1) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 10,79 %) en forma de un semisólido de color marrón oscuro.



- 10 **4-(5-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)propil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (900 mg, 1,0 equivalente) para producir 600 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

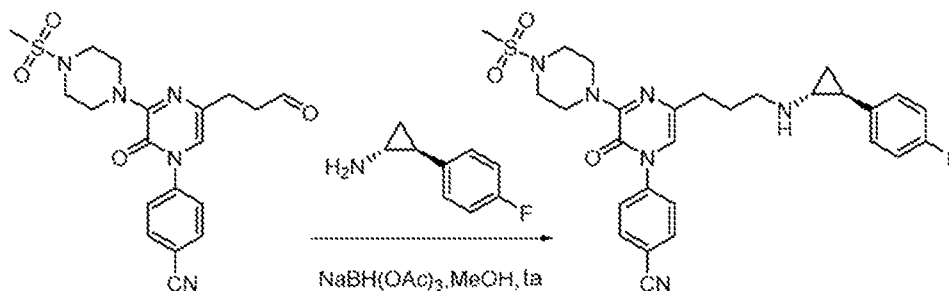


- 15 **4-(5-(3-Hidroxipropil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 33-5 Se utilizó con el producto de la etapa anterior (600 mg, 1,0 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (15:1) para dar 330 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
- 20



- 25 **4-(3-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxo-5-(3-oxopropil)pirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (300 mg, 0,72 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (396,2 mg, 0,93 mmol, 1,300 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel

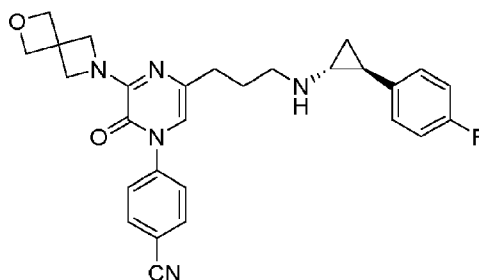
de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 230 mg (77,04 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



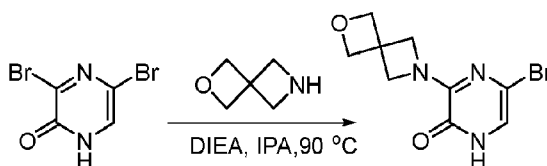
5
4-[5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzonitrilo El procedimiento para preparar el Intermedio **4-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (230 mg, 0,55 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (125,5 mg, 0,83 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico E (44 % a 74 % de CH₃CN en 8 minutos), para dar 78,5 mg (25,75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

10
 LC-MS: (ES,m/z): 551 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 8,02-7,82 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 7,75-7,52 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 7,16-7,03 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,32-3,28 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,88-2,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,63-2,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39-2,20 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,15-0,89 (m, 2H).

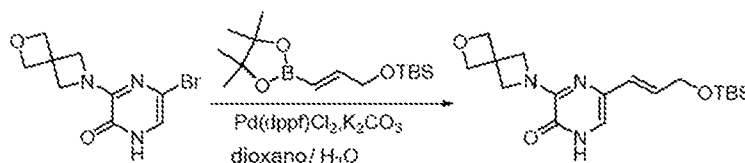
15 EJEMPLO 44



20 **4-[5-(3-(((1R,2S)-2-[4-fluorofenil]ciclopropil)amino)propil)-2-oxo-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-1(2H)-il)benzonitrilo**



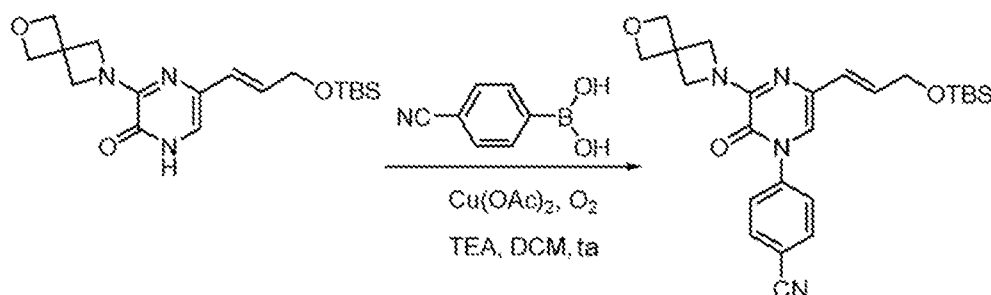
25 **5-Bromo-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **2-1** se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (20 g, 78,78 mmol, 1 equivalente) y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (11,7 g, 118,17 mmol, 1,5 equivalentes) usando 2 horas de tiempo de reacción a 90 °C, para dar 18 g (83,97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.



30
(E)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-2((1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio **3-3** se usó con el producto de la etapa anterior (8 g, 29,40 mmol), usando 2 horas de tiempo de reacción a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (4:1) para proporcionar 2,5 g (23,4 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo

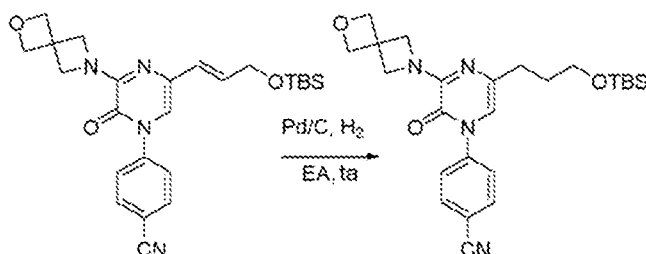
35

claro.



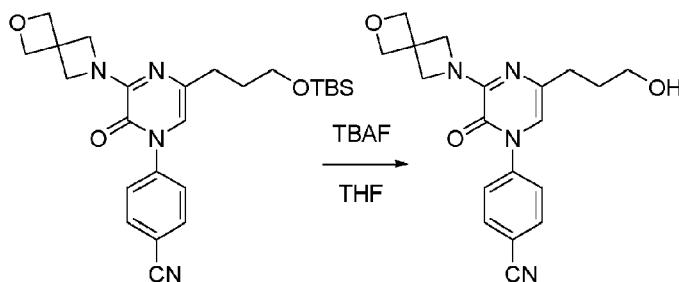
- 5 **(E)-4-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-2-oxo-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se usó con el producto de la etapa anterior (2,1 g, 5,78 mmol, 1 equivalente) y ácido (4-cianofenil)borónico (1,3 g, 0,01 mmol, 1,5 equivalentes), usando un tiempo de reacción de 6 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 1,0 g (37,26 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

10



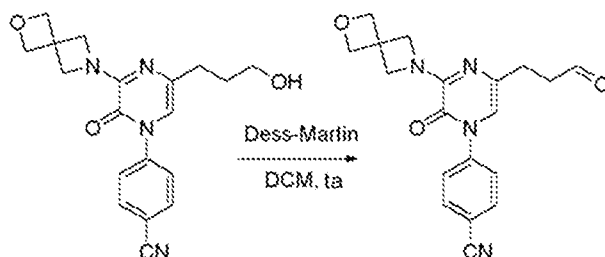
- 15 **4-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-oxo-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (1 g, 1 equivalente) para producir 800 mg (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

15



- 20 **4-(5-(3-Hidroxipropil)-2-oxo-3-(2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptan-6-il)pirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 22-4 Se utilizó con el producto de la etapa anterior (800 mg). La mezcla resultante se concentró y se purificó por HP-Flash con MeCN/H₂O para producir 540 mg (53 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

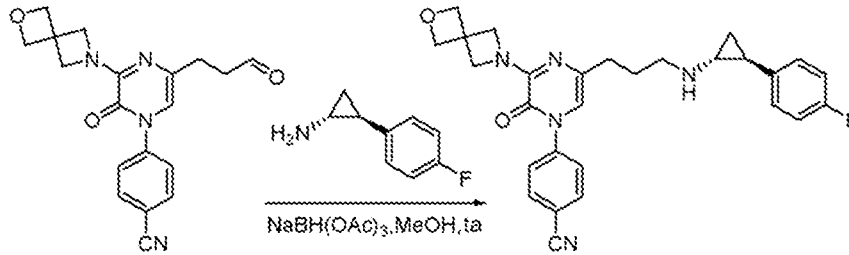
20



25

- 4-(2-Oxo-5-(3-oxopropil)-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (470 mg, 1,33 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (848,6 mg, 2,00 mmol, 1,5 equivalentes). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de

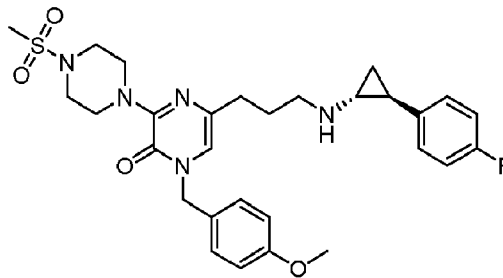
silíce usando EtOAc/éter de petróleo (1:3) para dar 280 mg (59,92 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



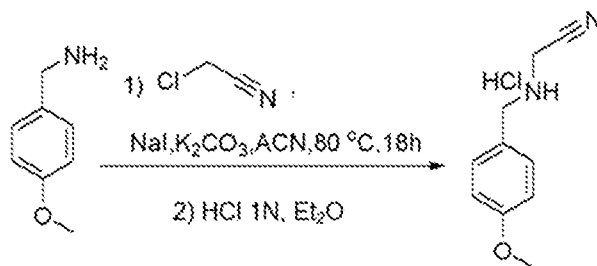
5 **4-(5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-2-oxo-3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-1(2H)-il)benzonitrilo** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (280 mg, 0,80 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (218,7 mg, 1,45 mmol, 1,8 equivalente). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (43 % a 60 % de CH₃CN en 7 minutos), para dar 43,9 mg (11,25 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15 LCMS: (ES, m/z): 486 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,94-7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,68-7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,46 (s, 4H), 2,77 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 3H), 1,12-1,04 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 1H).

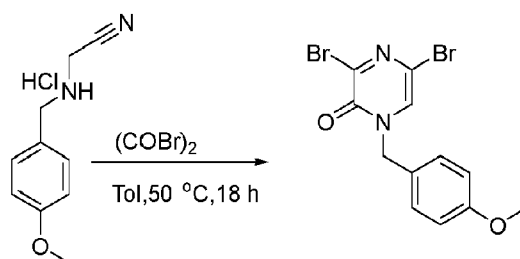
EJEMPLO 45



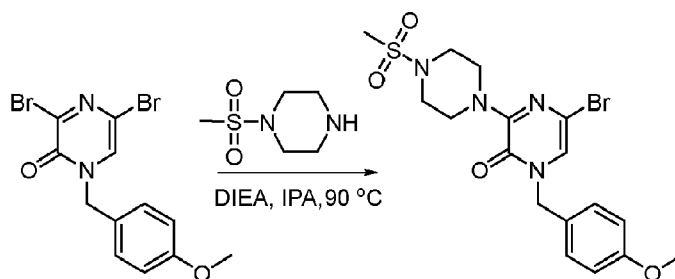
20 **5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-1-(4-metoxibencil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona**



25 **Clorhidrato de 2-((4-metoxibencil)amino)acetonitrilo** Una mezcla de (4-metoxifenil)metanamina (60 g, 437,37 mmol, 1 equivalente), 2-cloroacetonitrilo (39,6 g, 524,85 mmol, 1,2 equivalentes), NaI (6,57 g, 43,74 mmol, 0,1 equivalente) y K₂CO₃ (78,6 g, 568,58 mmol, 1,3 equivalentes) en CH₃CN (400 ml) se agitó durante 18 horas a 80 °C. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró; la torta de filtro se lavó con CH₃CN (3 x 350 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con Et₂O (400 ml). A la solución se añadió HCl (1N, 300 ml). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con Et₂O (3 x 70 ml) para dar el compuesto del título (51 g, 66,17 %) en forma de un sólido gris.

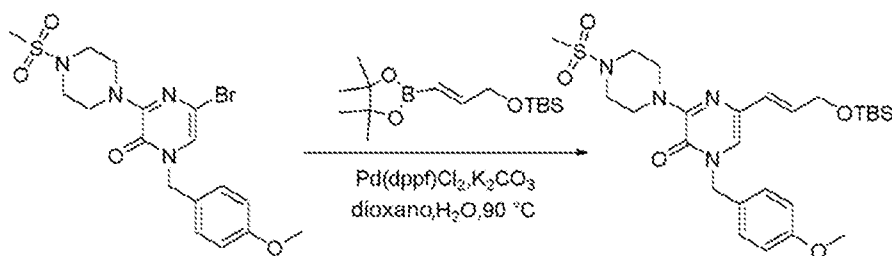


5 **3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona** A un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía tolueno (200 ml) se le añadió dibromuro oxálico (150 g, 693,6 mmol, 3,0 equivalentes) gota a gota durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos adicionales a esta temperatura. A la solución agitada se añadió el producto de la etapa anterior (49,2 g, 231,33 mmol, 1 equivalente) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a 50 °C. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con NaH₂PO₄ saturado (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 500 ml de salmuera y se secaron con Na₂SO₄. La mezcla resultante se filtró; y la torta del filtro se lavó con EtOAc (2 x 400 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando PE/EtOAc (5:1) para dar el compuesto del título (9 g, 10,40 %) en forma de un aceite de color amarillo oscuro.



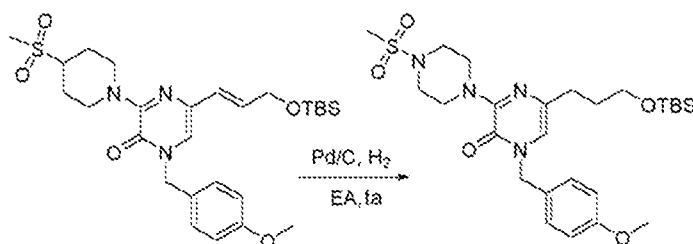
15 **5-Bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-3 se usó con el producto de la etapa anterior (6,9 g, 18,45 mmol, 1 equivalente) y 1-metanosulfonylpiperazina (3,6 g, 22,14 mmol, 1,2 equivalentes), usando 2 horas de tiempo de reacción a 90 °C, para proporcionar el compuesto del título (6,6 g, impuro) en forma de un sólido de color amarillo.

20



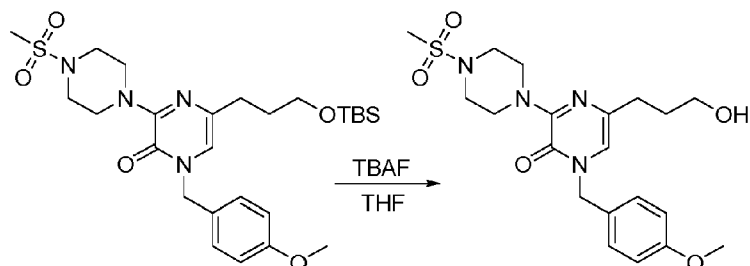
25 **(E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el producto de la etapa anterior (4,5 g, 9,84 mmol), usando 1 hora de tiempo de reacción a 90 °C. El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando PE/EtOAc (5:1) para proporcionar el compuesto del título (3,9 g, 72,23 %) en forma de un aceite amarillo.

25

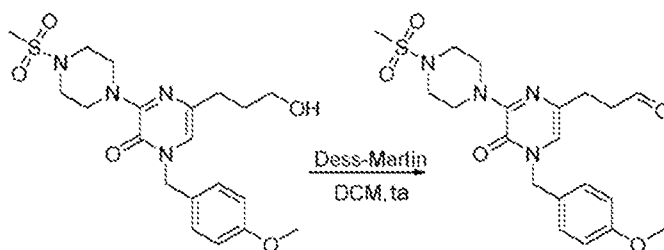


30 **5-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)propil)-1-(4-metoxibencil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El

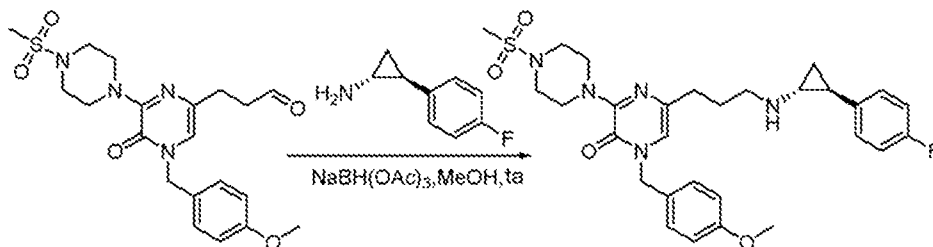
procedimiento para preparar el Intermedio **3-4** se usó con el producto de la etapa anterior (3,5 g, 6,38 mmol, 1 equivalente) para producir el compuesto del título (3,3 g, 93,94 %) en forma de un aceite amarillo.



5 **5-(3-Hidroxipropil)-1-(4-metoxibencil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **22-4** se utilizó con el producto de la etapa anterior (3,3 g, 5,99 mmol). El producto impuro se purificó por MPLC con las siguientes condiciones (Fase Móvil A: Agua, Fase móvil B: CH₃CN; Caudal: 100 ml/min; Gradiente: 0 de B a 100 % de B en 50 min; 220-254 nm; Tr: 31,26 min) para dar el compuesto del título (1,1 g, 42,06 %) en forma de un aceite amarillo.



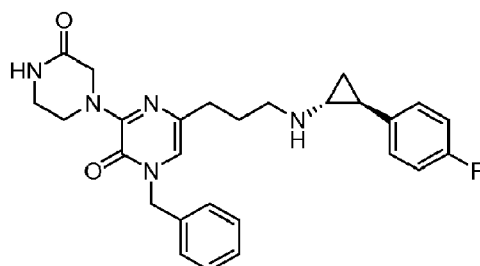
15 **3-(4-(4-metoxibencil)-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (500 mg, 1,15 mmol, 1 equivalente) y reactivo de Dess-Martin (583,0 mg, 1,37 mmol, 1,2 equiv). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂/EtOAc (1:5) para dar el compuesto del título (380 mg, 76 %) en forma de un sólido blanquecino.



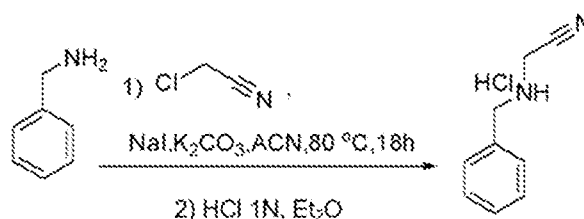
20 **5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-1-(4-metoxibencil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (380 mg, 0,87 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (246 mg, 1,63 mmol, 1,861 equivalente). El producto impuro (380 mg) se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (44 % a 54 % de CH₃CN 10 min), para producir el compuesto del título (69,6 mg, 13,98 %) en forma de un sólido blanquecino.

25 LC-MS: (ES,m/z): 570 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,07-6,88 (m, 7H), 5,01 (s, 2H), 3,84-3,80 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 3H), 1,06-0,96 (m, 2H).

EJEMPLO 46



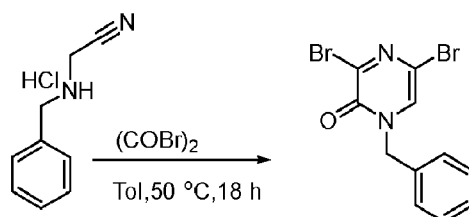
1-bencil-5-[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)propil]-3-[3-oxopiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona



5

Clorhidrato de 2-(bencilamino)acetonitrilo Una mezcla de bencilamina (40 g, 291,58 mmol, 1 equivalente), 2-cloroacetonitrilo (26,4 g, 349,9 mmol, 1,2 equivalentes), NaI (4,37 g, 29,16 mmol, 0,1 equivalentes) y K₂CO₃ (52,4 g, 379,06 mmol, 1,3 equiv.) en CH₃CN (200 ml) se agitó durante 18 horas a 80 °C. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró; la torta de filtro se lavó con CH₃CN (3x150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con Et₂O (200 ml). Después se añadió HCl (2 M, 100 ml) a la solución. El sólido que se formó se recogió por filtración y se lavó con Et₂O (3 x 70 ml) para proporcionar el compuesto del título (34 g, 66,17 %) en forma de un sólido gris.

10

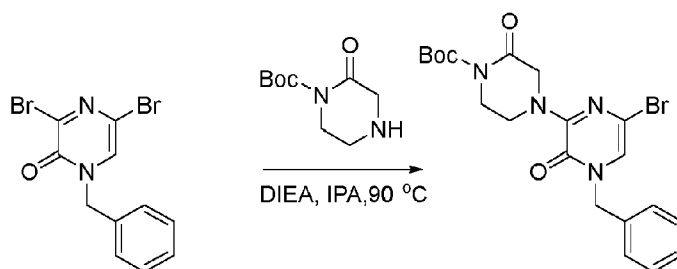


15

1-bencil-3,5-dibromopirazin-2(1H)-ona A un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía tolueno (200 ml) se le añadió dibromuro oxálico (100 g, 462,40 mol, 3,0 equivalente) gota a gota durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos adicionales a esta temperatura. A la solución agitada se añadió el producto de la etapa anterior (32,8 g, 154,22 mmol, 1 equivalente) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a 50 °C. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con NaH₂PO₄ saturado (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 500 ml de salmuera y se secaron con Na₂SO₄. La mezcla resultante se filtró; y la torta del filtro se lavó con EtOAc (2 x 200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando PE/EtOAc (5:1) para dar el compuesto del título (6 g, 10 %) en forma de un aceite de color amarillo oscuro.

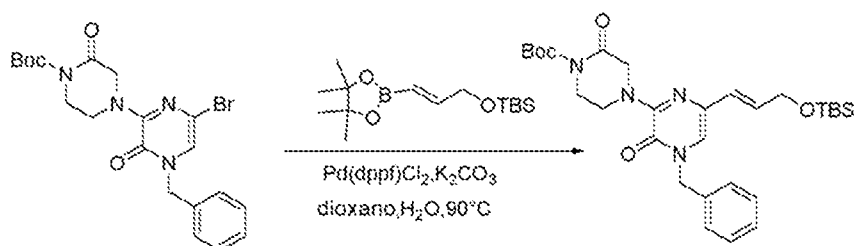
20

25

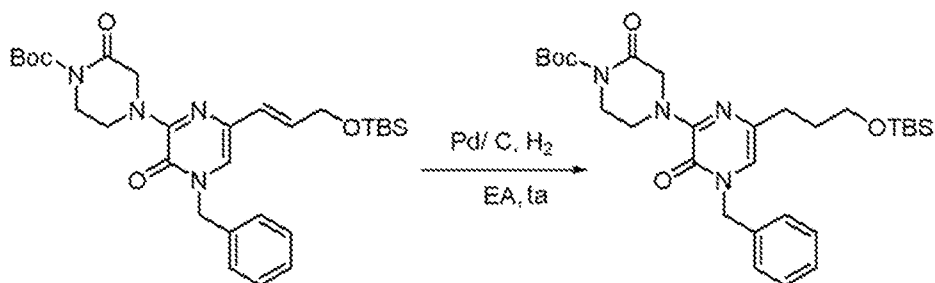


30

4-(4-bencil-6-bromo-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo El procedimiento para preparar el Intermedio **4-1** se utilizó con el producto de la etapa anterior (5 g, 14,5 mmol, 1,00 equivalente) y 2-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,36 g, 21,8 mmol, 1,50 equivalentes), proporcionando 3,5 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

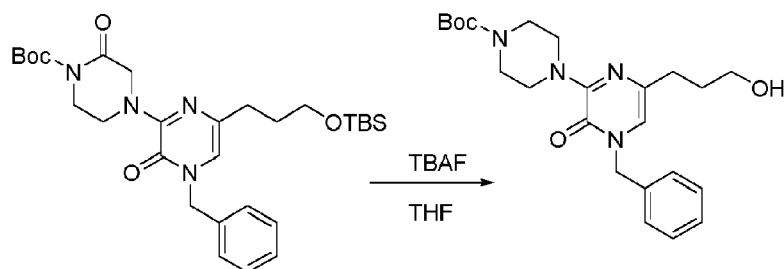


5 **(E)-4-(4-bencil-6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se utilizó con el producto de la etapa anterior (3,5 g, 11,14 mmol, 1,00 equivalente) y *tert*-butildimetil[[[2E]-3-[tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]prop-2-en-1-il]-oxi]silano (3,3 g, 14,60 mmol, 1,30 equivalente), usando un tiempo de reacción de 1 hora a 90 °C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 2,3 g (24 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.



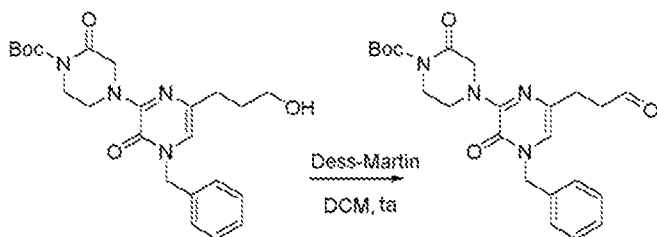
10

15 **4-(4-bencil-6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (2,3 g, 1,78 mmol, 1,00 equivalente) para proporcionar 2 g (80 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



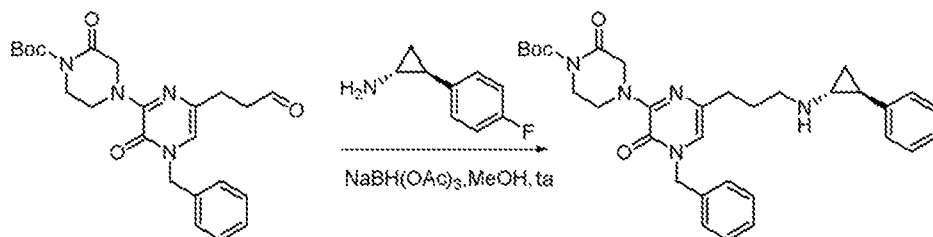
20

20 **4-(4-bencil-6-(3-hidroxipropil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 22-4 se utilizó con el producto de la etapa anterior (2 g, 1,42 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:2) para dar 1,1 g (70 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

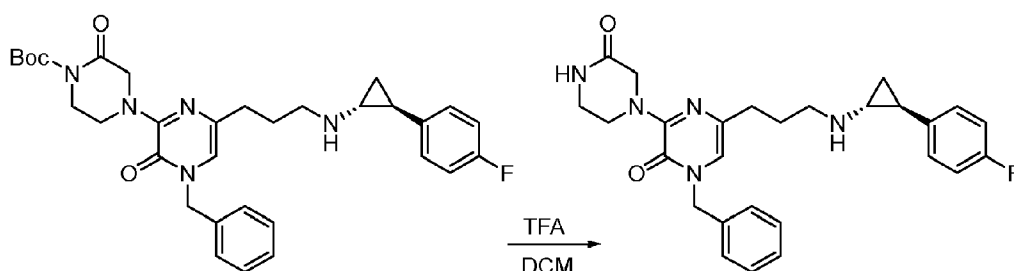


25

25 **4-(4-bencil-3-oxo-6-(3-oxopropil)-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo** El procedimiento para preparar el Intermedio 1-7 se utilizó con el producto de la etapa anterior (800 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (2:1) para dar 400 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



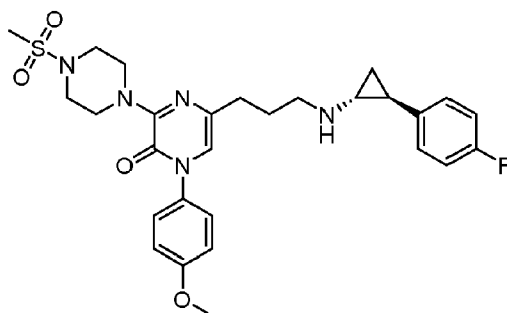
- 5 **4-(4-bencil-3-oxo-6-(3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)propil)-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo** La etapa de aminación reductora para preparar el **Ejemplo 1** a partir del Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (400 mg, 0,71 mmol, 1,00 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (162 mg, 1,07 mmol, 1,50 equivalente). El producto bruto se purificó mediante TLC preparatoria con EtOAc para dar 310 mg (22 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.



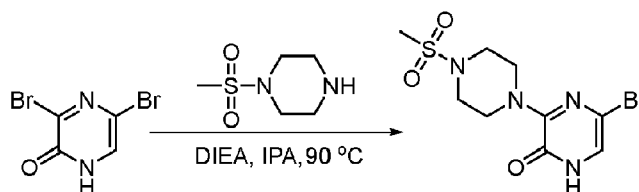
- 10 **1-bencil-5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-3-(3-oxopiperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** La etapa de desprotección para preparar el **Ejemplo 14** a partir del Intermedio **14-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (100 mg, 0,71 mmol, 1,00 equivalente). El producto impuro se purificó usando el Procedimiento cromatográfico F (22 % a 32 % de CH₃CN), para producir 35,6 mg (22 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 476[M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,32-7,30 (m, 5H), 7,29-6,99 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,13-4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,42-3,40 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,53-2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,05-2,0 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H).

20 EJEMPLO 47

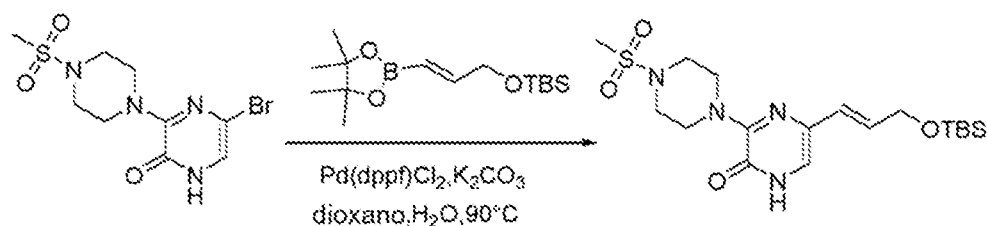


- 25 **5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-1-[4-metoxifenil]-3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirazin-2((1H)-ona**

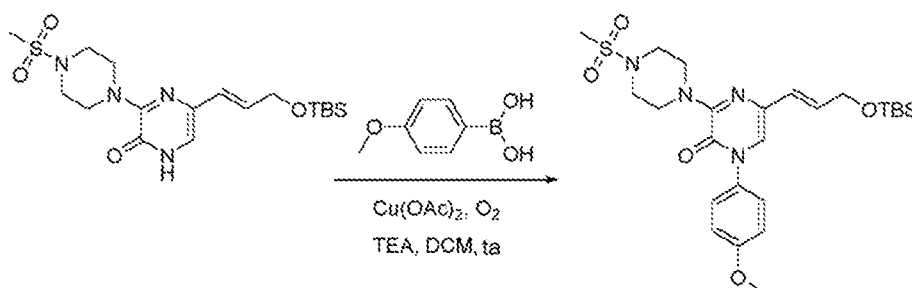


- 30 **5-Bromo-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio **4-1** se usó con 3,5-dibromo-1,2-dihidropirazin-2-ona (20 g, 78,8 mmol, 1 equivalente), 1-metanosulfonilpiperazina (15,6 g, 94,54 mmol, 1,2 equivalentes), para proporcionar el compuesto del título (16 g, 60 %) como un sólido de color amarillo

oscuro.

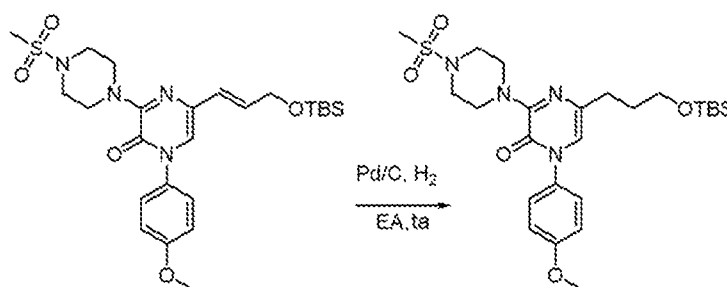


- 5 **(E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-(4-(metilsulfonyl)-piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-3 se usó con el producto de la etapa anterior (8 g, 23,73 mmol), usando 1 hora de tiempo de reacción a 90 °C. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando PE/EtOAc (1:1) para proporcionar el compuesto del título (4,26 g, 41,9 %) en forma de un aceite amarillo.

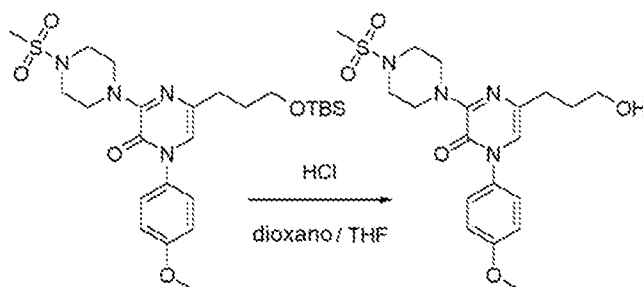


10

- 15 **(E)-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 8-9 se usó con el producto de la etapa anterior (3,5 g, 8,17 mmol, 1 equivalente) y ácido (4-metoxifenil)borónico (1,5 g, 9,80 mmol, 1,2 equivalentes). El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice usando PE/EtOAc (1:1) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 48 %) en forma de un sólido amarillo.



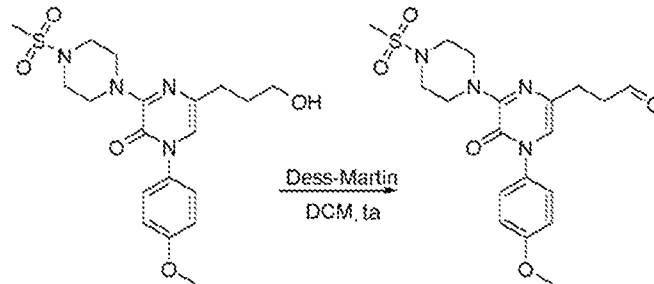
- 20 **5-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)propil)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2(1H)-ona** El procedimiento para preparar el Intermedio 3-4 se usó con el producto de la etapa anterior (2,1 g, 3,92 mmol, 1,0 equivalente) para producir el compuesto del título (1,9 g, 95 %) como un sólido blanquecino.



25

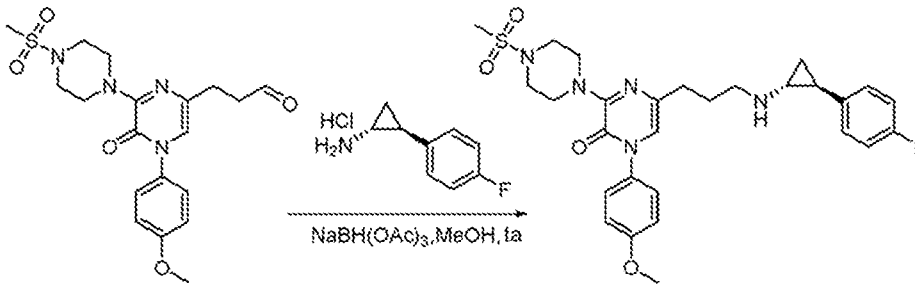
- 5-(3-hidroxipropil)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona** El procedimiento para

preparar el Intermedio **33-5** se usó con el producto de la etapa anterior (1,9 g, 3,54 mmol, 1,0 equivalente), proporcionando 1,06 g (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.



5 **3-(4-(4-metoxifenil)-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)propanal** El procedimiento para preparar el Intermedio **1-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (500 mg, 1,18 mmol). El producto impuro se purificó con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar 380 mg (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

10



15

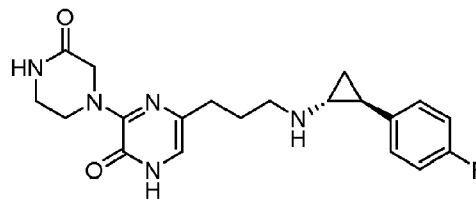
5-(3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirazin-2((1H)-ona El procedimiento para preparar el Intermedio **4-7** se utilizó con el producto de la etapa anterior (380 mg, 0,90 mmol, 1 equivalente) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (204,9 mg, 1,36 mmol, 1,500 equivalente). El producto bruto se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (49 % de B en 8 min), para producir 66,7 mg (13,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

20

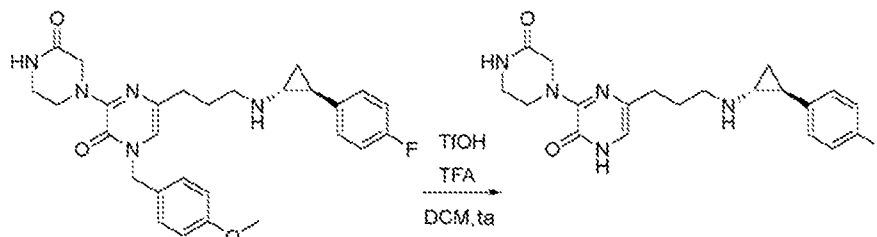
LCMS: (ES, m/z): 556 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,36-7,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 7,13-6,91 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, 7H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,49 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 3H), 1,14-0,93 (m, 2H).

EJEMPLO 48

25



5-[3-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil]-3-[3-oxopiperazin-1-il]pirazin-2(1H)-ona



30

Una solución de 5-(3-(((1*R*,2*S*)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)propil)-1-(4-metoxibencil)-3-(3-oxopiperazin-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona (Ejemplo 42, 400 mg, 0,79 mmol, 1 equivalente), TFA (10 ml) y TfOH (5 ml) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó durante 1 hora a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1x100 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se purificó usando el Procedimiento cromatográfico C (25 % a 35 % CH₃CN en 7 min), para producir 78,5 mg (33 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

LC-MS: (ES,m/z): 386 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm: 7,09-6,93 (m, 4H), 6,69-6,66 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,43-3,42 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,76-2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,49-2,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,09-0,95 (m, 2H).

La actividad de los compuestos de los Ejemplos 1-32 como inhibidores de KDM1A se ilustra en el siguiente ensayo. Los otros compuestos enumerados anteriormente, que aún no han sido fabricados y/o probados, se predice que también tendrán actividad en este ensayo.

Ensayos de actividad biológica

La actividad de los ejemplos anteriores se puede ilustrar en los siguientes ensayos. Los compuestos enumerados anteriormente, que aún no hayan sido fabricados y/o probados, se predice que tendrán actividad en estos ensayos.

Se puede determinar el ensayo de la inhibición de KDM1A *in vitro*, en células cultivadas y en animales. Existe una variedad de métodos espectrofotométricos para detectar los resultados de la desmetilación de lisinas metiladas, en concreto, detectar los productos de la actividad oxidativa desmetilasa KDM1A en un fragmento peptídico de al menos 18 aminoácidos que representa el extremo N del sustrato de histona H3 que contiene un monometilo en el cuarto resto de lisina. El peróxido de hidrógeno, un producto de la reacción de la KDM1A desmetilasa, reacciona con peroxidasa de rábano picante y dihidroxifenoxazina (ADHP) para producir el compuesto fluorescente resorufina (excitación = 530-560 nm: emisión = 590 nm). La actividad de la enzima desmetilasa KDM1A se puede obtener a partir de células o tejidos de mamíferos que expresan KDM1A a partir de un gen endógeno o recombinante y se puede purificar o analizar a partir de un extracto de células completas. Estos métodos se pueden utilizar para determinar la concentración de los compuestos divulgados que pueden inhibir el cincuenta por ciento de la actividad enzimática (CI₅₀). En un aspecto, los compuestos divulgados exhiben una inhibición del cincuenta por ciento de la actividad de la enzima KDM1A a una concentración de menos de 500 nM, inferiores a 100 nM, inferiores a 50 nM o inferiores a 10 nM.

La asociación de KDM1A con otras proteínas puede determinarse mediante una variedad de ambos *in vitro* e *in vivo* métodos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, la alteración de KDM1A con proteínas asociadas se puede determinar en un ensayo de cambio de electromovilidad (EMSA). En diversos aspectos, la interrupción de la asociación física de KDM1A con CoRest por los compuestos divulgados se puede observar utilizando EMSA. En otro ejemplo, la alteración de KDM1A con proteínas asociadas se puede determinar mediante inmunoprecipitación seguida de separación de las proteínas coprecipitadas mediante espectroscopia de masas o mediante electroforesis. En otro ejemplo, la interrupción de la asociación de KDM1A con CoRest puede determinarse por la capacidad de KDM1A para actuar sobre un sustrato nucleosomal que contiene histona H3 metilada K4 o K9, un sustrato que requiere la presencia tanto de KDM1A como de CoRest. Los compuestos divulgados podrían usarse para analizar la inhibición de la asociación de CoRest con KDM1A usando un sustrato nucleosomal; es posible que dichos compuestos no inhiban la actividad enzimática de KDM1A según lo determinado mediante el uso del sustrato peptídico metilado de histona H3 K4.

La inhibición de KDM1A se puede determinar en un ensayo celular. Por ejemplo, KDM1A es una enzima esencial y la inhibición prolongada de KDM1A provocará la muerte celular, por lo tanto, se puede analizar la inhibición del crecimiento celular, la detención del crecimiento celular o la muerte celular. En otro aspecto, los genes inducidos por andrógenos y estrógenos requieren actividad KDM1A; la inhibición por los compuestos descritos de KDM1A anulará la inducción de la expresión génica en células tratadas con andrógenos o estrógenos. Estos efectos se pueden medir, por ejemplo, utilizando PCR cuantitativa de ARNm para medir la magnitud de la expresión génica de genes dependientes de andrógenos y estrógenos. La actividad KDM1A es necesaria para la represión de la transcripción de genes específicos. La inhibición de KDM1A por los compuestos divulgados podría desreprimir la expresión de dichos genes en las células. Estos genes incluyen Meis1, VEG-A, AIM1, HMOX1, VIM, SKAP1, BMP, EOMES, FOXA2, HNF4, SOX17, GH, PSA, pS2, GREB1, GR-1b, PRL, TSHB, SYN1, HBG, SCN1A, SCN2a y SCN3A cuya expresión se puede analizar usando PCR cuantitativa de ARNm antes y en diversos momentos después del tratamiento de las células con los compuestos descritos. En otro aspecto, KDM1A es un regulador del potencial de las células madre leucémicas y es necesario para la transformación oncogénica de células mieloides en leucemia mieloide aguda (LMA) mediante MLL-AF9. La inhibición de KDM1A en células transformadas con MLL-AF9 cultivadas supera la detención en la diferenciación y da como resultado una célula más madura que expresa el antígeno de superficie CD1 1b, un antígeno de células monocíticas. Por lo tanto, la inhibición de KDM1A se puede analizar usando una línea celular de AML como THP-1 cultivada en cultivo, cuantificando la proporción de células que expresan recientemente el antígeno CD1 1b usando FACS para contar las células que presentan CD14 o CD86, cada uno de los cuales es característico de células más maduras a lo largo del linaje macrófago/monocítico. Para este ensayo se pueden utilizar otras líneas celulares

derivadas de pacientes con leucemia mieloide aguda, como células MV4;11 o MOLM-13. Otros marcadores de diferenciación a lo largo del linaje de macrófagos/monocitos pueden analizarse de manera similar mediante FACS, como CD14 y CD86. Se pueden analizar otras líneas celulares de LMA, como MPLM-13 o MV4;11, para determinar la inducción de genes específicos mencionados anteriormente o los marcadores de diferenciación, así como el crecimiento celular o la apoptosis mediante tinción con anexina V y enumeración FACS.

La selectividad de los compuestos divulgados para KDM1A se puede determinar analizando la IC_{50} de los compuestos divulgados para otras aminooxidasas dependientes de FAD tales como la monoaminooxidasa A (MAO-A), monoaminooxidasa B (MAO-B), IL4I1, KDM1B o SMOX. Como tal, un compuesto divulgado inhibiría KDM1A con un IC_{50} es decir, 50, 100, 250 o 500 veces menos que para MAO-A o MAO-B.

Ensayos adicionales de desmetilasa

El ensayo de histona desmetilasa se puede realizar esencialmente como se describe en Shi, *Yef al.* Cell 199, 941-953 (2004). Resumiendo, las histonas en general, los péptidos de histonas o nucleosomas se incuban con KDM1A recombinante humano purificado, en el tampón de ensayo 1 de actividad de histona desmetilasa (HDM) (Tris 50 mM, pH 8,5, KCl 50 mM, MgCl 5 mM, 0,5 % de BSA y 5 % de glicerol) de 30 minutos a 4 horas a 37 °C. Una reacción típica se lleva a cabo en 100 microlitros en los que se utilizan como sustratos 20 microgramos de histonas en masa purificadas o 3 microgramos de péptidos de histonas modificados. En la reacción se utilizan diferentes cantidades de KDM1A que van desde 1 a 20 microgramos junto con, cuando fue necesario, otros cofactores tales como FAD o CoREST, dependiendo del sustrato elegido. La mezcla de reacción se analiza mediante SDS-PAGE y transferencia Western utilizando anticuerpos histonas específicos de metilo o mediante ensayo de formación de formaldehído para examinar la eliminación y conversión del grupo metilo en formaldehído, o mediante espectrometría de masas en el caso de sustratos peptídicos para identificar los grupos desmetilados. péptido de histonas.

Se incuban histonas en masa (por ejemplo, 4 mg) con las cantidades indicadas de proteínas o complejos recombinantes en tampón de ensayo A de histona desmetilasa (HDM) (Tris 50 mM, pH 8,5, KCl 50 mM, MgCl 5 mM, glicerol al 5 %, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,2 mM y ditiotretitol 1 mM) en un volumen final de 10 ml durante 12-16 h a 37 °C. Para nucleosomas (0,3 mg) o mononucleosomas (0,3 mg), Se puede utilizar el tampón HDM A que contiene 0,1 % de NP40. Luego, la mezcla de reacción se puede analizar mediante SDS-PAGE seguido de transferencia Western. Los anticuerpos contra mono o dimetilo K4 en la histona H3 y acetil-K9/K14 de la histona H3 se utilizan para detectar el grado de metilación y acetilación, respectivamente. A continuación, las transferencias Western se cuantifican mediante densitometría o mediante intensidad de luminiscencia.

Como alternativa, se puede utilizar un ensayo fluorogénico estándar en el que el sustrato de histona metilada se fija al fondo de una placa de 96 pocillos (o a perlas que descansan en la placa) usando biotina conjugada con el sustrato de histona metilada y estreptavidina (SA) en perlas o SA adheridas. a la placa para asegurar el sustrato biotinilado. Después de la incubación de la enzima KDM1A en tampón de histona desmetilasa A, el sustrato de histona desmetilada se puede detectar usando anticuerpos específicos para el sustrato H3K4 desmetilado conjugado con un fluoróforo o algún otro agente que pueda detectarse. Una variación de ese método de ensayo emplearía un anticuerpo dirigido contra la versión metilada de la histona en el que la cantidad de sustrato se cuantifica antes y después de la incubación con la enzima. Otra versión más de un ensayo similar emplearía un sistema de detección de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) en el que el anticuerpo que reconoce la versión metilada se conjuga o se vincula de otro modo a una entidad, por ejemplo, una perla o una molécula portadora grande a la que se une un fluoróforo (donante) y el fluoróforo (aceptor) está unido a una entidad unida al sustrato.

Como alternativa, la producción de H_2O_2 durante la reacción KDM1A se puede detectar fluorométricamente. En este sistema, la producción de H_2O_2 se detecta en el tampón de ensayo HDM después de la exposición al sustrato, cofactor y enzima que utiliza ADHP (10-Acetil-3, 7-dihidroxifenoxazina) como sustrato fluorogénico para la peroxidasa de rábano picante (HRP). ADHP (también conocido como reactivo rojo Amplex) es el sustrato fluorogénico más estable y sensible para HRP. El producto fluorescente es resorufina. La sensibilidad puede ser tan baja como 10^{-15} M de proteína diana. La señal se lee utilizando un lector de microplacas de fluorescencia a longitudes de onda de excitación y emisión de 530-560 nm y 590 nm, respectivamente.

Además, la reacción de KDM1A puede incluir otros factores que pueden influir en la actividad de KDM1A. Dichos factores podrían incluir CoREST, complejos NuRD, DNMT1, HDAC1, HDAC2 y HDAC3, por ejemplo, como proteínas que se sabe que se asocian con KDM1A o complejos que contienen KDM1A. Interacciones que influyen en cualquier aspecto de la actividad de KDM1A, incluida la especificidad de molde, el sustrato, K_m , k_{cat} , o se puede analizar la sensibilidad a las concentraciones de FAD. Por ejemplo, un ensayo de interacción *in vitro* entre KDM1A y CoREST se puede realizar agregando KDM1A recombinante (por ejemplo, 10 mg) y CoREST (por ejemplo, 5 mg) mezclados e incubados durante 1 h a 4-8 °C, fraccionado mediante columna de filtración en gel Superdex 200 en un tampón que contiene Tris-HCl 20 mM, pH 7,9, KCl 500 mM, glicerol al 10 %, 0,2mM EDTA, ditiotretitol 1 mM, 0,1 % de Nonidet P40 y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,2 mM, y luego se analizó mediante tinción con plata.

Para la coimmunoprecipitación de mononucleosomas con KDM1A y CoREST, los nucleosomas (1,5 mg) se pueden digerir con nucleasa microcócica e incuban con KDM1A recombinante (por ejemplo, 1 mg), CoREST (por ejemplo, 500

ng) o ambas proteínas en tampón HDM A que contiene 0,1 % de NP40 durante 1 h a 4-8 °C. Se añaden anticuerpos dirigidos contra KDM1A o CoREST unidos a una resina de afinidad y, después de un lavado exhaustivo con tampón A HDM que contiene NP40 al 0,1 %, las proteínas unidas se eluyen con un tampón de lavado. La actividad de KDM1A se puede analizar en el eluido o la concentración de KDM1A se puede determinar mediante transferencia Western cuantitativa.

5

Los compuestos se probaron en un IC de 10 dosis.⁵⁰ ensayo enzimático de acoplamiento de fluorescencia en modo con dilución en serie triple por duplicado a partir de 100 μ M. La producción de FAD dependiente de H₂O₂ como resultado de la actividad desmetilasa de LSD1 en histona H3(1-21)K4me2 10 μ M, se midió el sustrato peptídico mediante acoplamiento con HRP y Amplex Red para producir resorufina (fluorescencia medida a Ex/Em=535/590 nm en EnVision, Perkin Elmer). Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 1.

10

Tabla 1. Actividad de LSD1

N.º de ejemplo	RB LSD1 ave, nM
1	2
2	28
3	7
4	7
5	12
6	N.D.
7	16
8	48
9	6
10	300
11	7
12	7
13	6
14	10
15	19
16	9
17	4
18	3
19	0,7
20	6
21	0,6
22	2
23	9
24	91
25	10
26	4
27	17
28	6

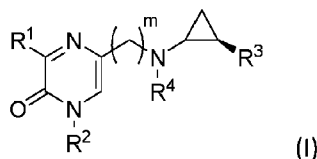
ES 2 977 656 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	<u>RB LSD1 ave, nM</u>
29	2
30	2
31	4
32	9
33	17
34	11
35	11
36	13
37	24
38	7
39	12
40	78
41	24
42	18
43	< 0,1
44	6
45	18
46	7
47	9
48	15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



5

o una sal del mismo, en donde:

m se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4;

10 R¹ es un heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵;

R² es H o se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶;

15 R³ se selecciona entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁷;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, amino, oxo, ciano, COR⁸, CONR⁸R⁹, COOR⁸, NHCOR⁸, NHCONR⁸R⁹, SOR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸ y SO₂NR⁸R⁹;

20 cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloarilo, alcoxiarilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, alcoxiarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, oxo, COR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, CONHR⁸ y CONR⁸R⁹;

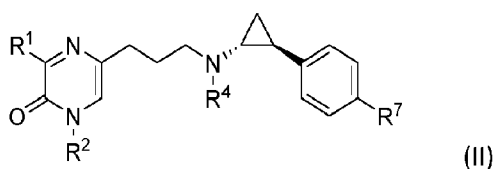
cada R⁷ se selecciona independientemente entre alquilo, amino, ciano, halo e hidroxilo; y

25 cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, arilo y alquilo C₁-C₆; o R⁸ y R⁹ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde R³ es fenilo y está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁷, en donde R⁷ es flúor.

30

3. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, que tiene la fórmula estructural II:



35 o una sal del mismo, en donde:

R¹ es un heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵;

40 R² es H o se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, amino, oxo, ciano, COR⁸, CONR⁸R⁹, COOR⁸, NHCOR⁸, NHCONR⁸R⁹, SOR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸ y SO₂NR⁸R⁹;

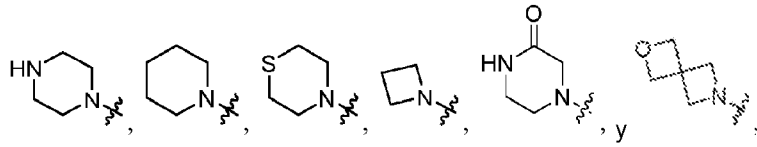
45 cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilsulfonilarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloarilo, alcoxiarilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, alcoxiarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, oxo, COR⁸, SO₂R⁸, NHSO₂R⁸, NHSO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, NHCOR⁸, NHCONHR⁸, CONHR⁸ y CONR⁸R⁹;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, amino, ciano, halo e hidroxilo; y

50 cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, arilo y alquilo C₁-C₆; o R⁸ y R⁹ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

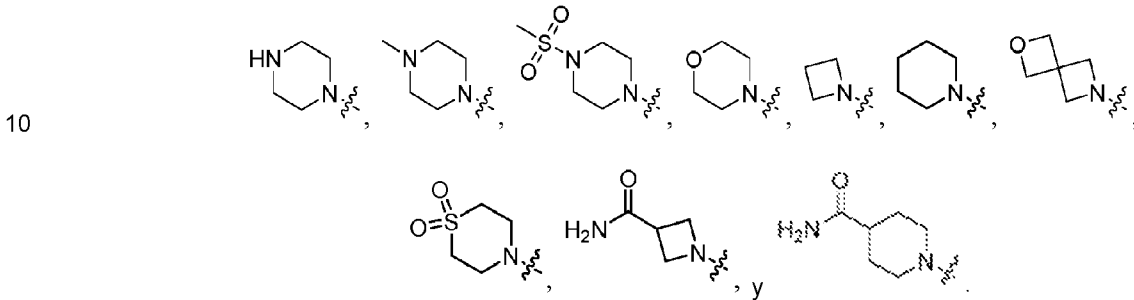
4. El compuesto según las reivindicaciones 1-3, o una sal del mismo, en donde R⁴ es hidrógeno.

55 5. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal del mismo, en donde R¹ se selecciona entre:



5 y está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^5 , en donde cada R^5 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo, hidroxilo, amino, oxo, ciano, COR^8 , $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $NHCOR^8$, $NHCONR^8R^9$, SOR^8 , SO_2R^8 , $NHSO_2R^8$ y $SO_2NR^8R^9$.

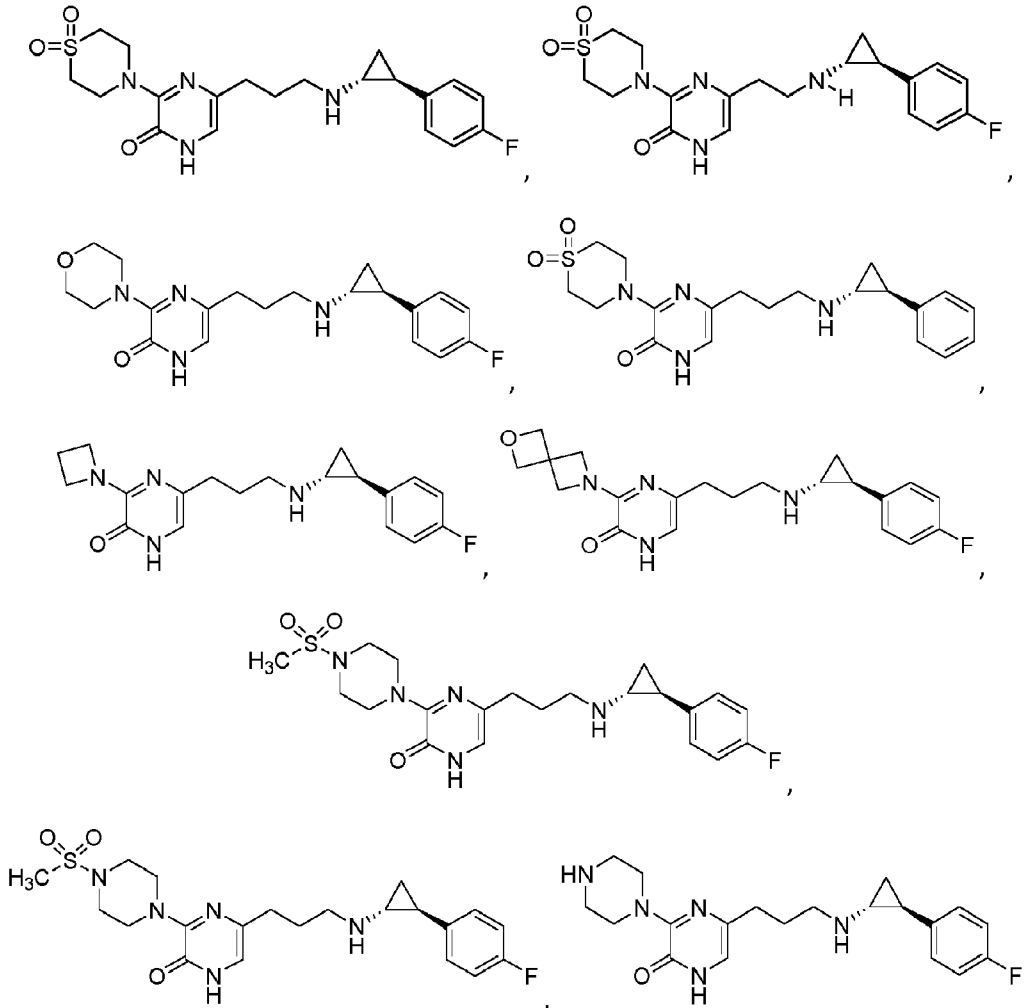
6. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal del mismo, en donde R^1 , con sustitución R_5 cuando corresponda, y además con sustituciones R^8 y R^9 donde corresponda, se selecciona entre:

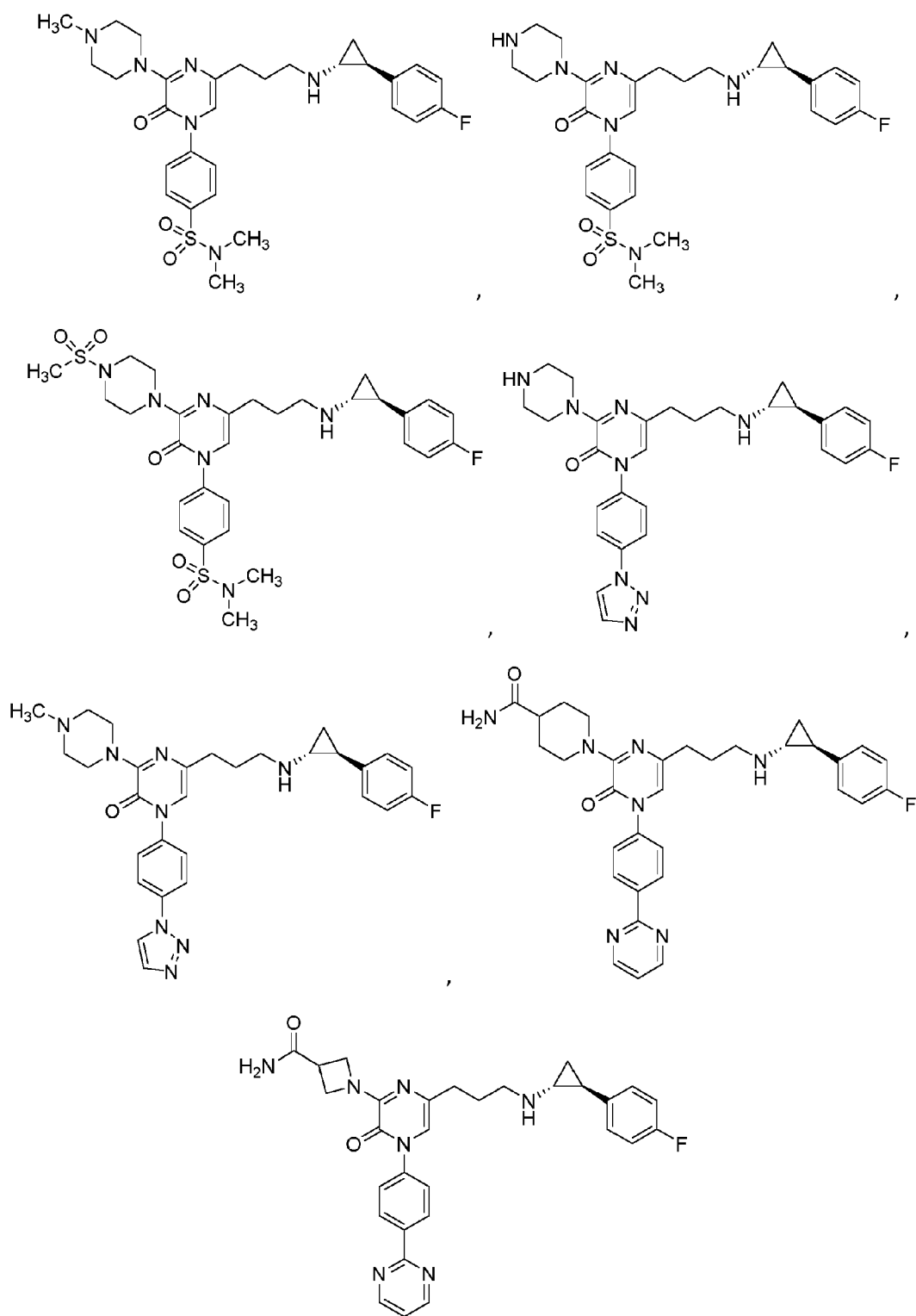


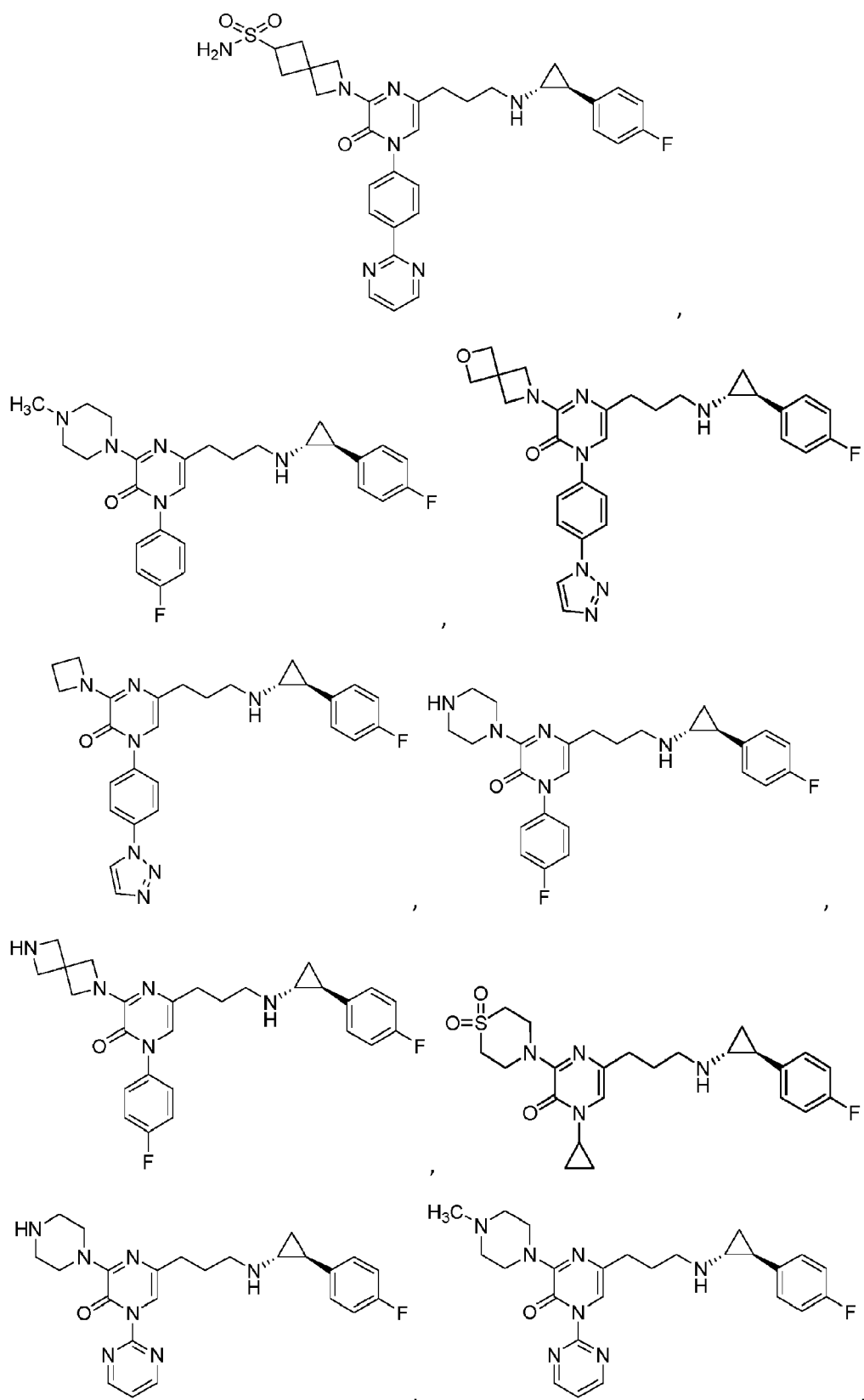
7. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal del mismo, en donde R^2 es H.

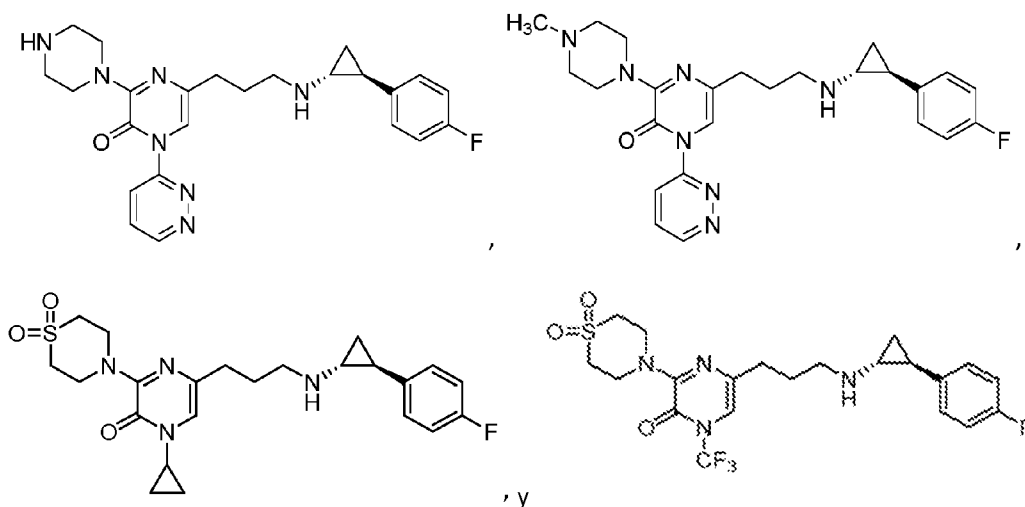
15

8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde la estructura se selecciona entre:









5 o una sal del mismo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo para uso como medicamento.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por KDM1A que se selecciona entre: cáncer, enfermedad mieloide y enfermedad inflamatoria.

11. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el cáncer se selecciona entre sarcoma de Ewing, mieloma múltiple, leucemia de linfocitos T, tumor de Wilm, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cabeza/cuello, cáncer de colon y cáncer de ovarios.

12. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad mieloide se selecciona entre mielofibrosis, policitemia vera, trombocitopenia esencial, síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC).

13. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad inflamatoria se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, y otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por KDM1A.

15. El compuesto para su uso según la reivindicación 14, en donde dicho otro agente se elige entre un inhibidor de la ADN metiltransferasa, un inhibidor de la histona desacetilasa, un inhibidor de la histona desumoilasa, un inhibidor de la histona desubiquitinasa, un inhibidor de la histona fosfatasa, un ARN antisentido que inhibe la expresión de otros componentes del complejo proteico unido al sitio DR en el promotor de gamma globina, un inhibidor de Klf1, un agente que inhibe la expresión de *KLF1*, un inhibidor de Bcl11a, un agente que inhibe la expresión de *BCL11A*, un agente que inhibe la progresión del ciclo celular y un agente que induce la diferenciación en células leucémicas.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por globina.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.