

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 903 423**

51 Int. Cl.:

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 239/22** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2015 PCT/US2015/028635**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15168466**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2015 E 15785884 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.11.2021 EP 3137169**

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

30 Prioridad:

**01.05.2014 US 201461987354 P**

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

**01.04.2022**

73 Titular/es:

**CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.  
(100.0%)**

**9393 Towne Centre Drive, Suite 110  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 903 423 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la desmetilasa 1 específica de lisina

## 5 Referencia cruzada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/987.354, presentada el 1 de mayo de 2014.

## 10 Antecedentes

En la técnica existe una necesidad de un tratamiento que sea eficaz para el cáncer y las enfermedades neoplásicas. En el documento US 7 767 669 B2 se hace referencia a inhibidores de molécula pequeña de fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa y a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores.

15

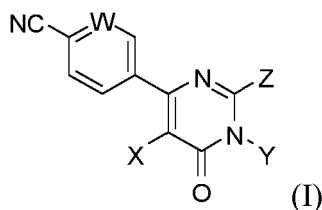
## Breve resumen de la invención

En el presente documento se proporcionan compuestos derivados heterocíclicos sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y las composiciones de interés son útiles para la inhibición de la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD-1, siglas del inglés *lysine specific demethylase-1*). Además, los compuestos y las composiciones de interés son útiles para el tratamiento de cáncer, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), neuroblastoma, tumores de células pequeñas redondas y azules, glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma. Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en el presente documento, se basan en un sistema de anillo heterocíclico central, por ejemplo, pirimidinona, o similar. Dicho sistema de anillo de pirimidinona está sustituido además con un grupo 4-cianofenilo y grupos adicionales, por ejemplo, grupos arilo, heteroarilo o heterocíclico.

25

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

30



en donde,

35

W es N, C-H o C-F;

X es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquínilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

40

Y es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido;

Z es un grupo opcionalmente sustituido elegido entre alquilo, carbociclilo, heterociclilo unido a C, heterociclilo unido a N, heterociclilalquilo, heterociclilalquénilo, -O-heterociclilo, -N(R)-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -N(R)-heterociclilalquilo, -N(R)(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>2</sub>, -O(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>2</sub> y R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

45

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento para tratar el cáncer.

## 55 Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/uno/una", "y" y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por

ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas conocidos para los expertos en la técnica, etc. Cuando se utilizan en el presente documento intervalos para las propiedades físicas, , por ejemplo, peso molecular o propiedades químicas, , por ejemplo, fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en el mismo. El término "aproximadamente" cuando hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico variará entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y términos relacionado, por ejemplo "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras determinadas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descrita en el presente documento, "consisten en" o "consisten esencialmente en" las características descritas.

## Definiciones

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más adelante.

"Amino" se refiere al radical  $\text{—NH}_2$ .

"Ciano" se refiere al radical  $\text{—CN}$ .

"Nitro" se refiere al radical  $\text{—NO}_2$ .

"Oxa" se refiere al radical  $\text{—O—}$ .

"Oxo" se refiere al radical  $\text{=O}$ .

"Tioxo" se refiere al radical  $\text{=S}$ .

"Imino" se refiere al radical  $\text{=N—H}$ .

"Oximo" se refiere al radical  $\text{=N—OH}$ .

"Hidrazino" se refiere al radical  $\text{=N—NH}_2$ .

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_{15}$ ). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_{13}$ ). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_8$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_5$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_4$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_3$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_2$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_5\text{—C}_{15}$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_5\text{—C}_8$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_2\text{—C}_5$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_3\text{—C}_5$ ). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano,  $\text{—OR}^a$ ,  $\text{—SR}^a$ ,  $\text{—OC(O)—R}^a$ ,  $\text{—N(R}^a)_2$ ,  $\text{—C(O)R}^a$ ,  $\text{—C(O)OR}^a$ ,  $\text{—C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{—OC(O)—N(R}^a)_2$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{—R}^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{—S(O)}_t\text{OR}^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{—S(O)}_t\text{R}^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2) y  $\text{—S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (en donde  $t$  es 1 o 2), en donde cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $\text{—O—alquilo}$ , en donde alquilo es

una cadena alquilo como se ha definido anteriormente.

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

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

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

con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

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

"Ariilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, contiene únicamente hidrógeno y carbono, de cinco a dieciocho átomos de carbono, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizado (4n+2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillo del que se obtienen a partir de los grupos ariilo incluye grupos, por ejemplo, benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (por ejemplo, en "aralquilo") pretende incluir radicales ariilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, ariilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbocicilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (en donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en donde t es 1 o 2), en donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), ariilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada R<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R<sup>c</sup> es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>c</sup>-ariilo en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno. La parte de la cadena de alqueno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alqueno. La parte de ariilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo ariilo.

"Aralqueno" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>d</sup>-ariilo en donde R<sup>d</sup> es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente. La parte ariilo del radical aralqueno está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo ariilo. La parte de la cadena de alqueno del radical aralqueno está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alqueno.

"Aralquino" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>e</sup>-ariilo, en donde R<sup>e</sup> es una cadena de alquino como se ha definido anteriormente. La parte de ariilo del radical aralquino está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo ariilo. La parte de la cadena de alquino del radical aralquino está opcionalmente sustituida como se

ha definido anteriormente para una cadena de alquilileno.

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

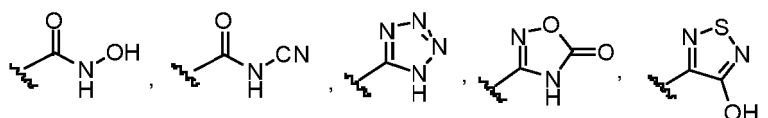
"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático estable, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillo condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclilo está saturado (es decir, contiene solo enlaces C-C simples) o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales de carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" pretende incluir radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (en donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (en donde t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en donde t es 1 o 2), en donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

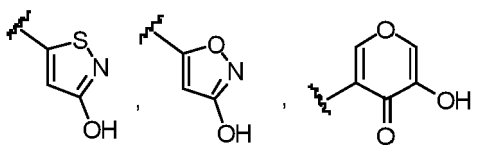
"Carbocicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -carbociclilo en donde  $R^c$  es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente. La cadena de alquileno y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Carbocicilalquinilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -carbociclilo en donde  $R^c$  es una cadena de alquilileno como se ha definido anteriormente. La cadena de alquilileno y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

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

Como se usa en el presente documento, "bioisótero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o resto que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a las de un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisóteros de ácido carboxílico incluyen,





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

- 5 "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales de flúor, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo. En algunas realizaciones, la parte alquilo del radical fluoroalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquilo.
- 10 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye opcionalmente sistemas de anillos condensados o en puente. Los heteroátomos del radical heterociclilo están eventualmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo está unido al
- 15 resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más
- 20 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tio, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en donde  $t$  es 1 o 2), en donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con
- 25 halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una
- 30 cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.
- 40 " $N$ -heterociclilo" o "heterociclilo unido a  $N$ " se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical  $N$ -heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales  $N$ -heterociclilo incluyen 1-
- 45 morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.
- " $C$ -heterociclilo" o "heterociclilo unido a  $C$ " se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical  $C$ -heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de dichos radicales  $C$ -heterociclilo incluyen 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo.
- 50 "Heterocicliclalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -heterociclilo en donde  $R^c$  es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alqueno del radical heterocicliclalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alqueno. La parte de heterociclilo del radical heterocicliclalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.
- 55 "Heterocicliclalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $-O-R^c$ -heterociclilo en donde  $R^c$  es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que

contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterocicilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo es un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos del sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones  $\pi$  deslocalizado ( $4n+2$ ) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados o unidos. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenczo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, flalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (en donde  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en donde  $t$  es 1 o 2), en donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

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

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

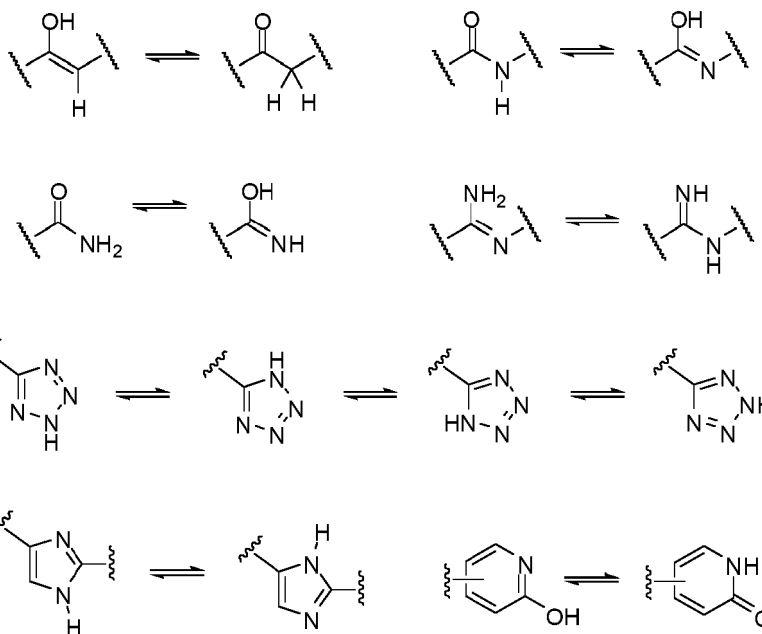
"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -heteroarilo, en donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno.

La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $\text{—O—R}^c\text{—heteroarilo}$ , en donde  $\text{R}^c$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

Los compuestos desvelados en el presente documento, en algunas realizaciones, contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en el presente documento estén contempladas en esta divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces de alqueno y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta descripción incluya isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, *cis* o *trans*). De forma análoga, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también pretenden quedar incluidas. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace de alqueno. La expresión "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, por ejemplo, como *orto*-, *meta*- y *para*-isómeros alrededor de un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento, en determinadas realizaciones, existen como tautómeros. En circunstancias en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en el presente documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Son sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanos, ácidos alcanodiolos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico. Por lo tanto, las

sales de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos. También se contemplan sales de aminoácidos, por ejemplo, arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos, en algunas realizaciones, se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con los que está familiarizado un experto en la técnica.

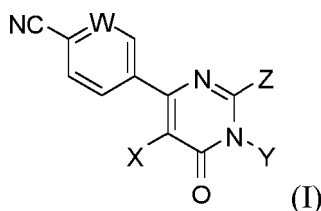
"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, en algunas realizaciones, se forman con metales o aminas, , por ejemplo, metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, sales de aluminio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina. Véase Berge *et al.*, *anteriormente citado*.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía padezca el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones, en algunas realizaciones, se administran a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad en particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

#### Compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

En el presente documento se describen compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que son inhibidores de desmetilasa-1 específicos de lisina. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y enfermedades neoplásicas.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde,

W es N, C-H o C-F;

X es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; Y es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido;

Z es un grupo opcionalmente sustituido elegido entre alquilo, carbociclilo, heterociclilo unido a C, heterociclilo unido a N, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, -O-heterociclilo, -N(R)-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -N(R)-heterociclilalquilo, -N(R)(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>2</sub>, -O(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>2</sub> y R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

en donde,

W es N, C-H o C-F;

X es hidrógeno, halógeno, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

5 Z es un grupo opcionalmente sustituido elegido entre N-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -N(H)-heterociclilalquilo o -N(Me)-heterociclilalquilo.

10 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es C-H. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es C-F. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es N.

15 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es halógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es alquinilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es carbociclilalquinilo opcionalmente sustituido.

20 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es arilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es un fenilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X se elige entre un piridinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o indazolilo opcionalmente sustituido.

30 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es cicloalquilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es alquilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un alquilo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un grupo metilo.

40 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -O-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(Me)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido.

45 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -O-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -O-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido.

50 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -O-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

60 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido.

65 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-

heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

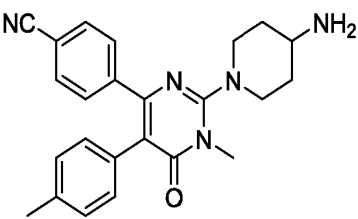
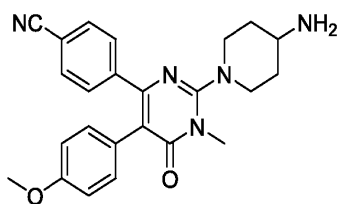
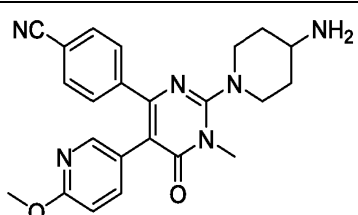
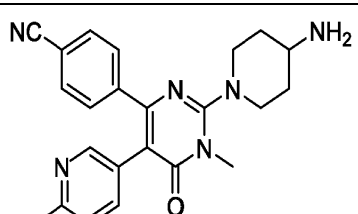
5 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(Me)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(Me)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido.

10 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(Me)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

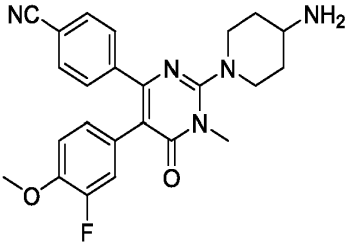
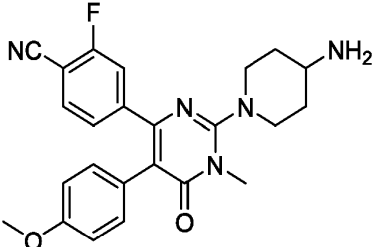
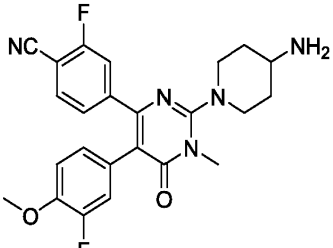
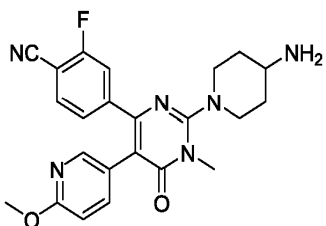
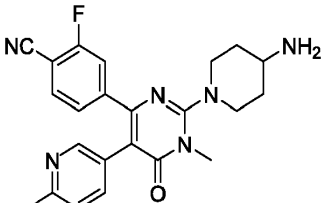
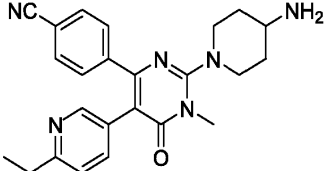
15 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un N-heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un miembros N-heterociclilo de 6 miembros. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es una piperidina opcionalmente sustituida. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es una 4-aminopiperidina opcionalmente sustituida.

25 En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en la Fórmula (I), (Ia) o (Ib) tiene una estructura proporcionada en la Tabla 1.

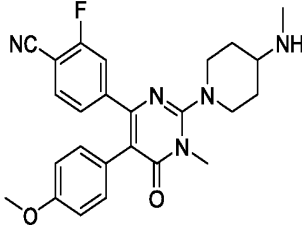
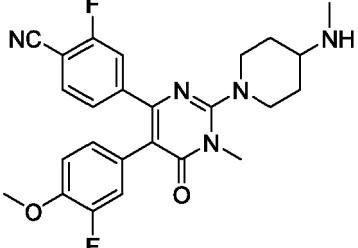
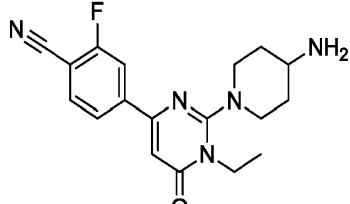
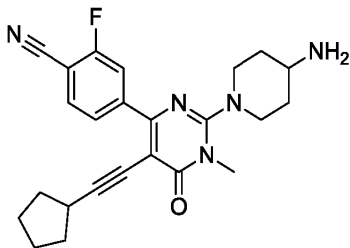
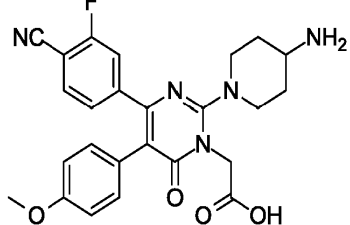
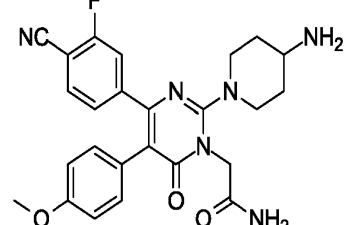
TABLA 1

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
1		4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-4-il)benzonitrilo
2		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
3		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
4		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo

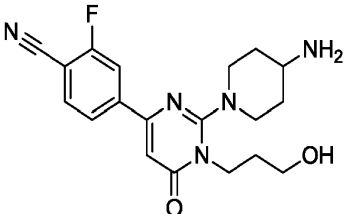
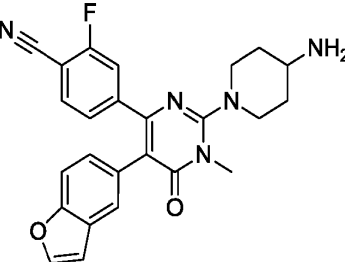
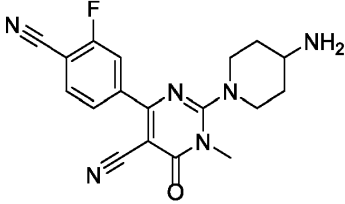
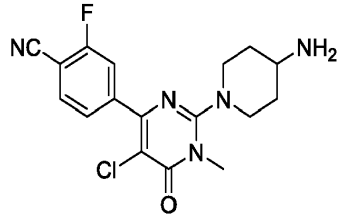
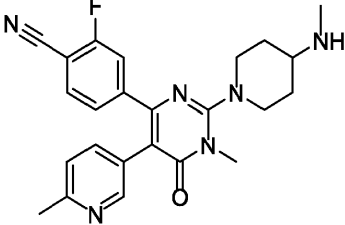
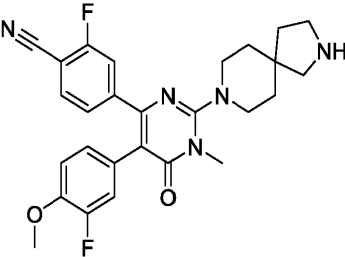
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
5		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
6		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
7		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
8		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
9		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
10		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-etilpiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo

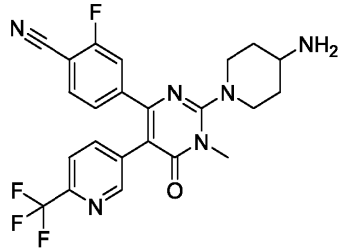
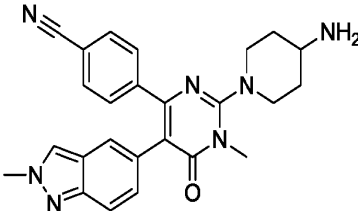
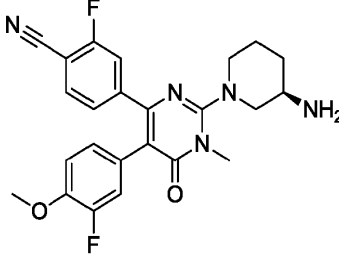
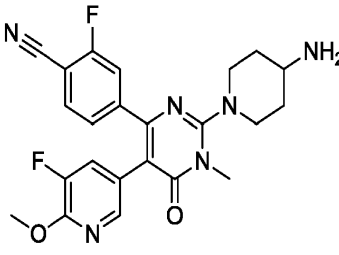
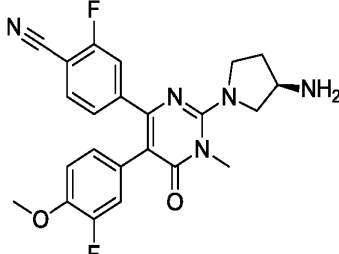
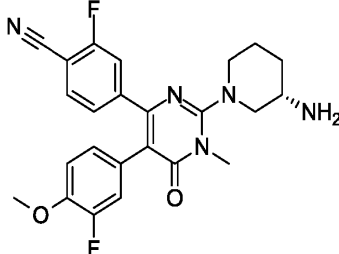
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
11		2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
12		2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
13		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
14		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-ciclopentiletilnil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
15		ácido [2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético
16		2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acetamida

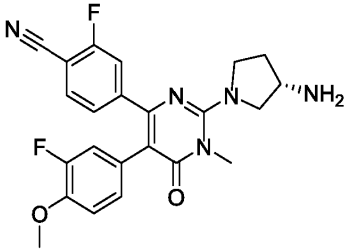
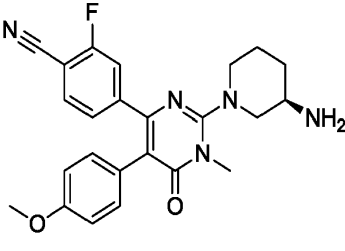
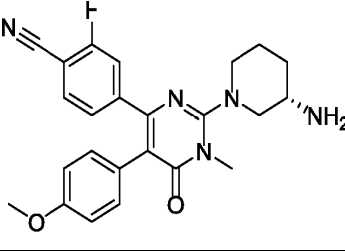
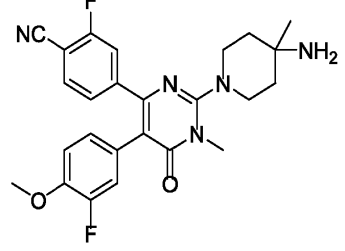
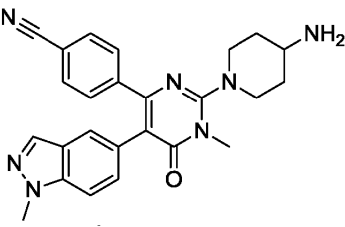
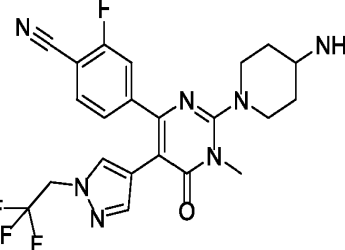
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
17		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-(3-hidroxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
18		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-benzofuran-5-il-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
19		2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo
20		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
21		2-fluoro-4-[1-metil-2-(4-metilaminopiperidin-1-il)-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
22		4-[2-(2,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

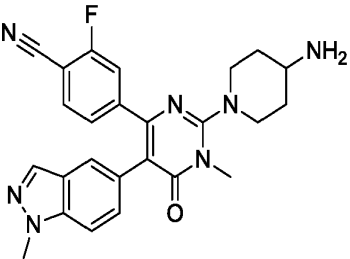
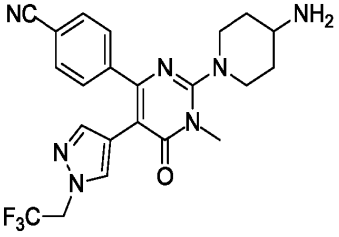
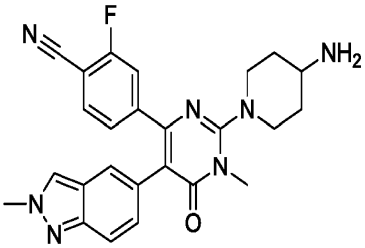
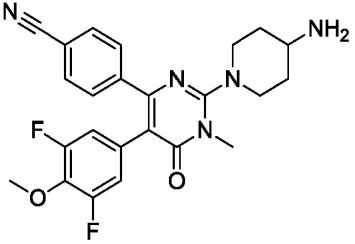
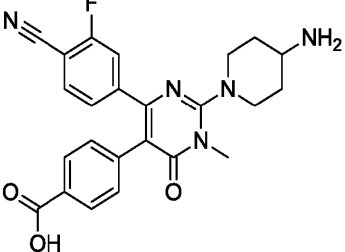
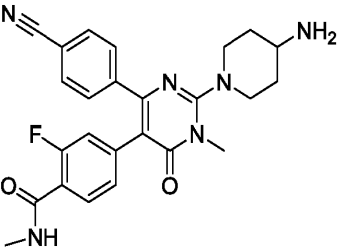
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
23		4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-6-oxo-5-[6-(trifluorometil) (3-piridil)] hidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo
24		4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il] benzenocarbonitrilo
25		4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo
26		4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(5-fluoro-6-metoxi(3,5,6-dihidropiridil))-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo
27		4-[2-((3R)-3-aminopirrolidinil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo
28		4-[2-((3S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

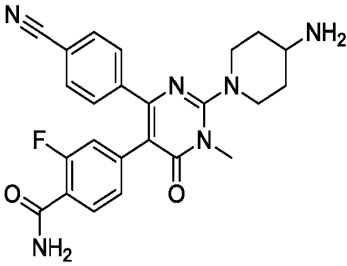
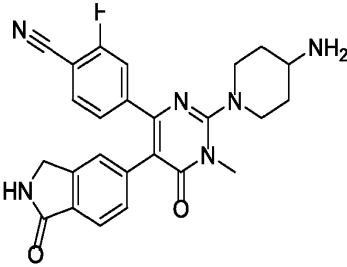
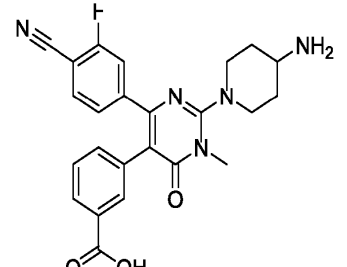
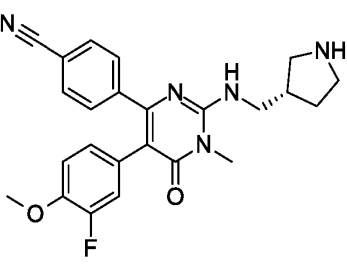
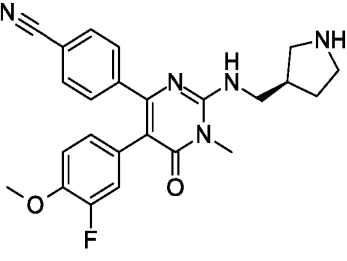
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
29		4-[2-((3S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
30		4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidro pirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo
31		4-[2-((3S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
32		4-[2-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
33		4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(1-metil(1H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo
34		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

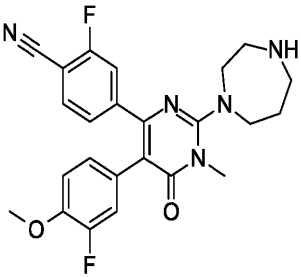
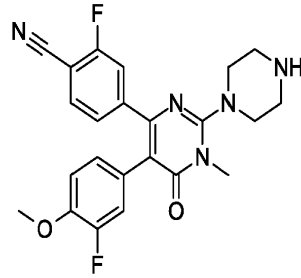
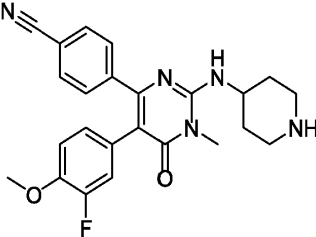
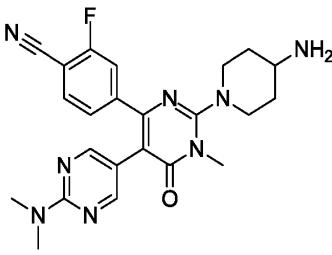
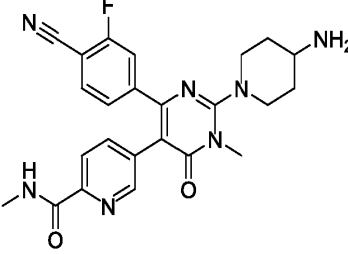
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
35		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
36		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
37		4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo
38		4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo
39		ácido 4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3-hidropirimidin-5-il]benzoico
40		{4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidm-5-il)]-2-fluorofenil}-N-metilcarboxamida

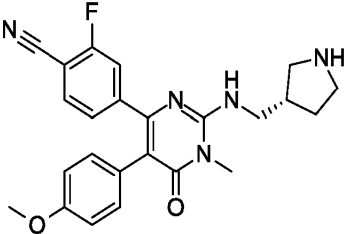
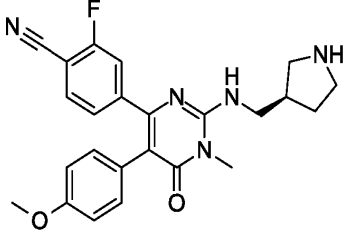
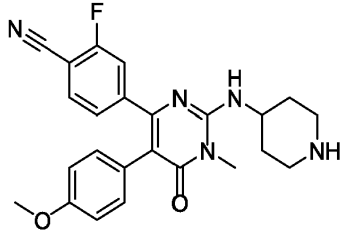
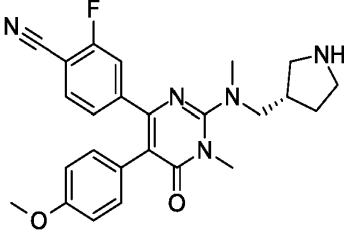
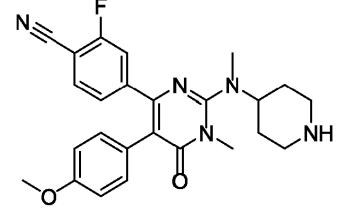
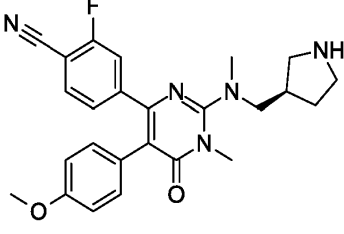
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
41		4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorobenzamida
42		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
43		ácido 3-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-benzoico
44		4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo
45		4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo

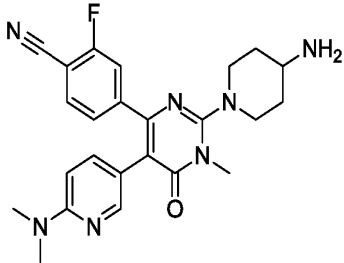
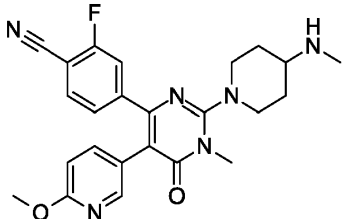
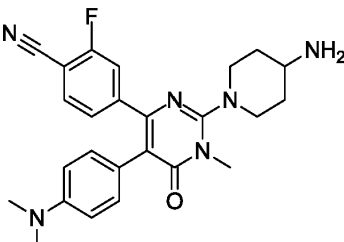
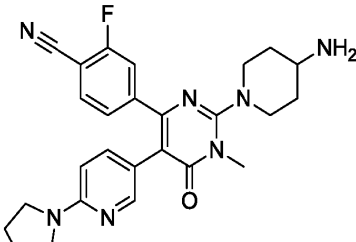
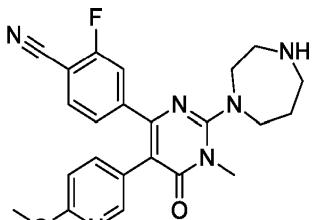
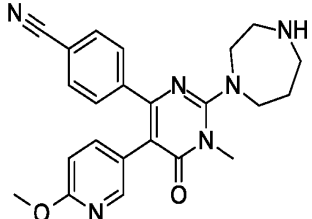
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
46		4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
47		2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-2-piperazin-1-il-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
48		4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo
49		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2'-dimetilamino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
50		metilamida del ácido 5-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-piridin-2-carboxílico

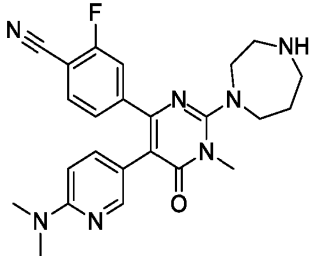
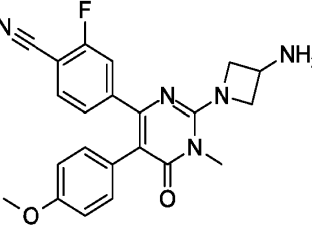
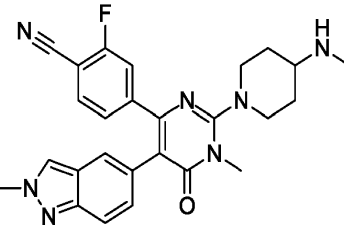
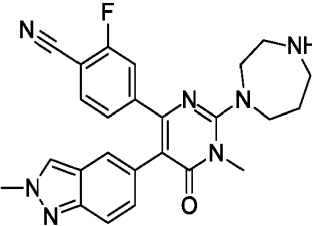
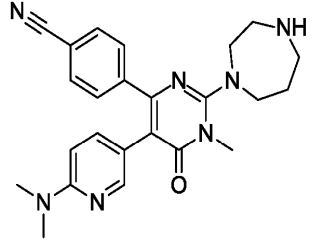
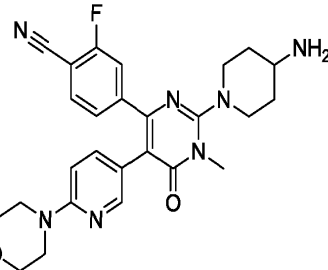
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
51		2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
52		2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
53		2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo
54		2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-(3 S)-pirrolidin-3-ilmetilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
55		2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-piperidin-4-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
56		2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo

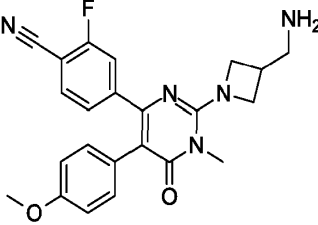
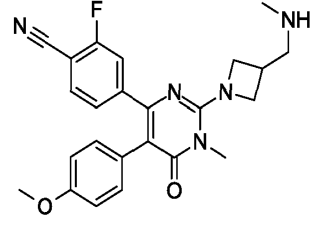
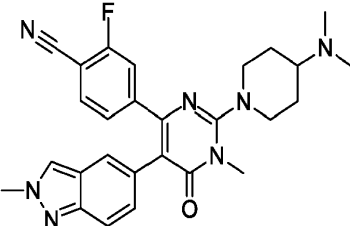
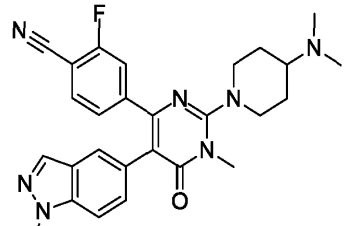
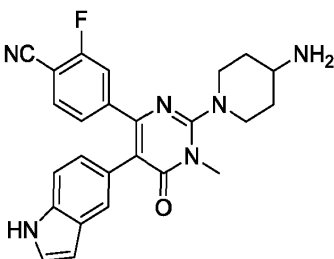
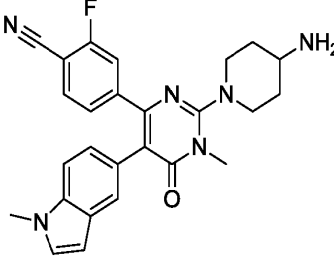
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
57		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
58		2-fluoro-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
59		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
60		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
61		4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
62		4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

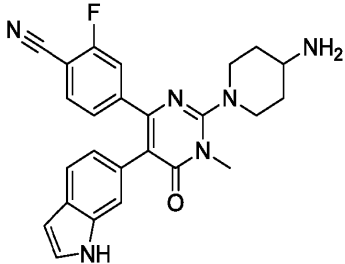
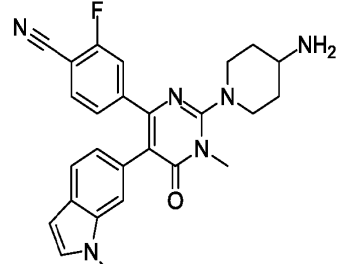
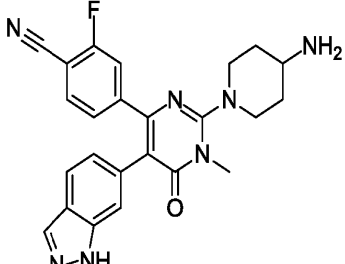
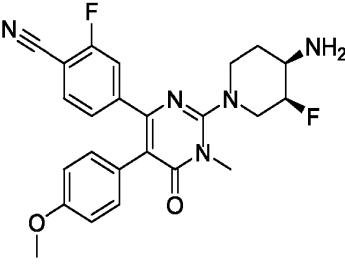
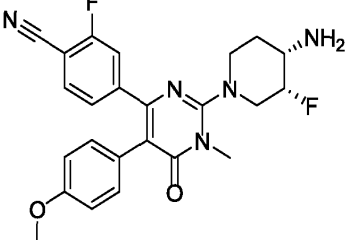
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
63		4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
64		4-[2-(3-aminoazetidin-1-il)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
65		2-fluoro-4-[1-metil-2-(4-metilaminopiperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
66		4-[2-[1,4]diazepan-1-il-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
67		4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
68		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

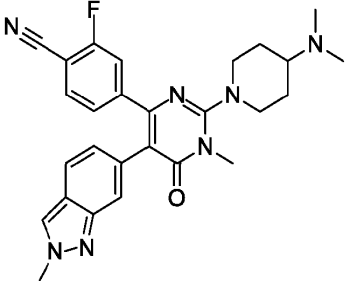
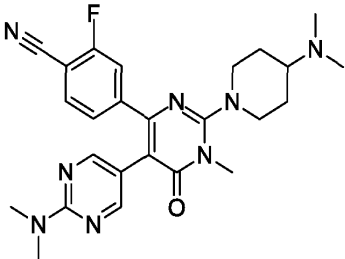
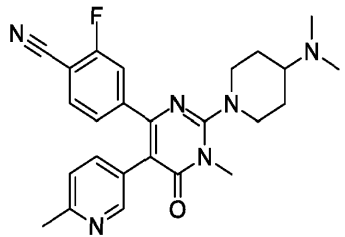
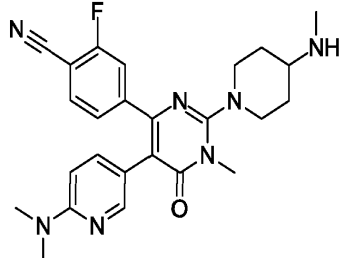
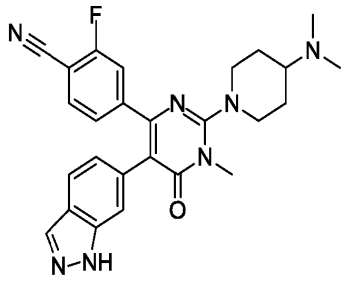
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
69		4-[2-(3-aminometil-azetidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
70		2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(3-metilaminometil-azetidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
71		4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
72		4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
73		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-5-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
74		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

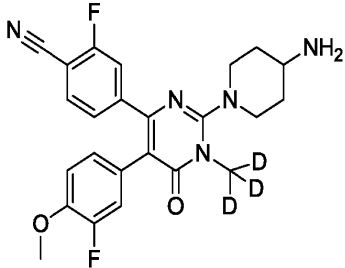
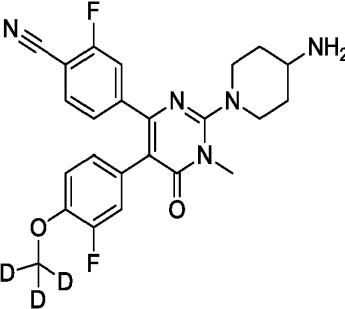
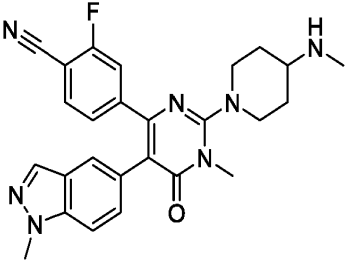
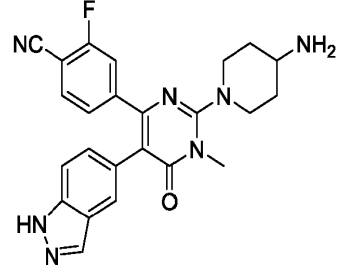
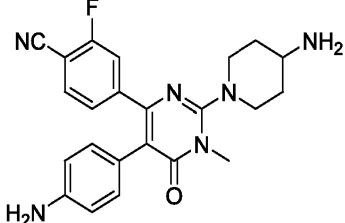
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
75		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
76		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-6-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
77		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1 H-indazol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
78		4-[2-((4R, 3S)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
79		4-[2-((4S, 3R)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

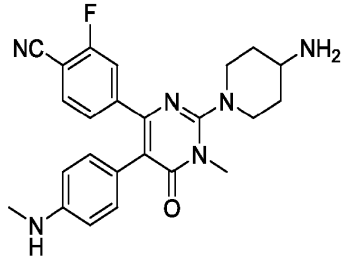
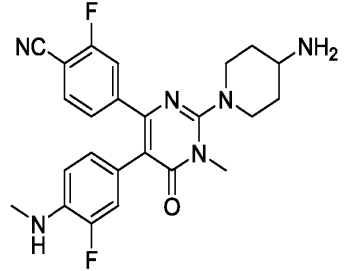
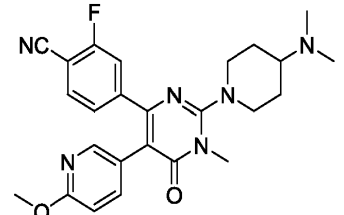
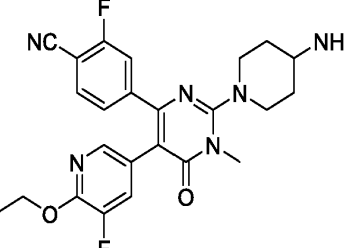
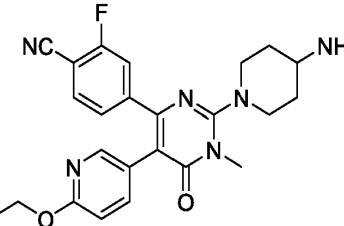
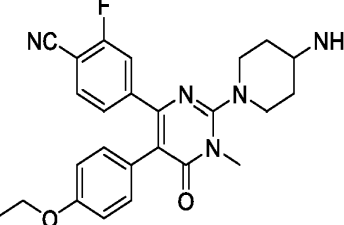
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
80		4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
81		4-[2'-(4-dimetilamino-2-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
82		4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
83		4-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
84		4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-5-(2H-indazol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

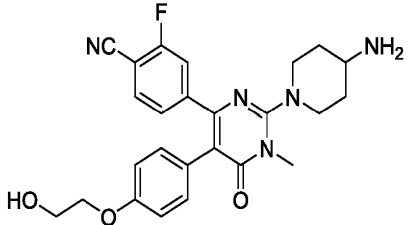
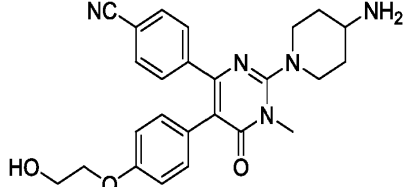
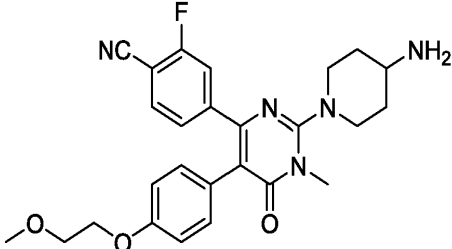
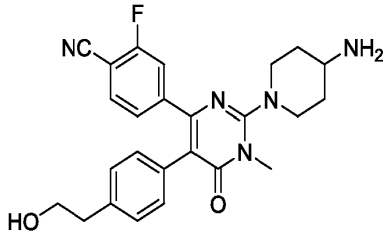
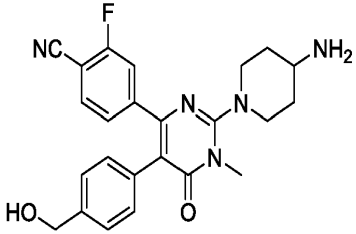
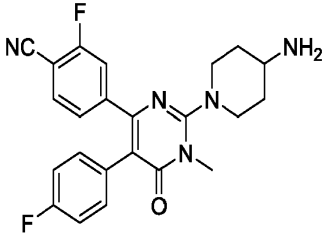
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
85		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-deuteratedmetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
86		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-deuteratedmetoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
87		2-fluoro-4-[1-metil-2-[4-(metilamino) piperidin-1-il]-5-(1-metilindazol-5-il)-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo
88		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1H-indazol-5-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
89		4-[5-(4-aminofenil)-2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

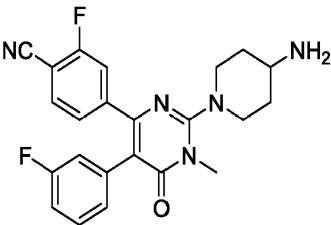
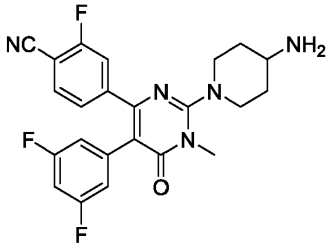
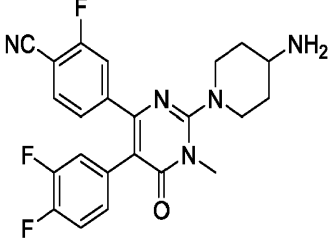
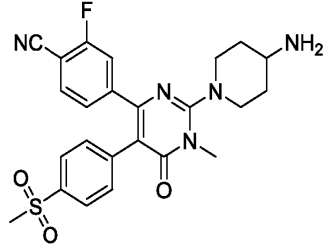
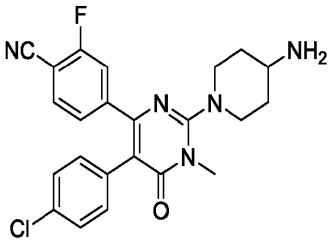
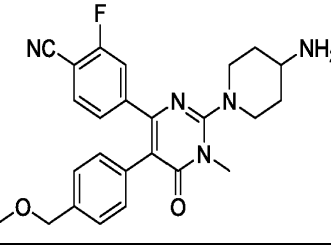
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
90		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-[4-(metilamino)fenil]-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
91		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[3-fluoro-4-(metilamino)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
92		4-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
93		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
94		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
95		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-etoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

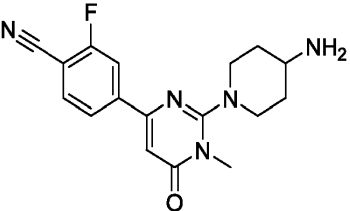
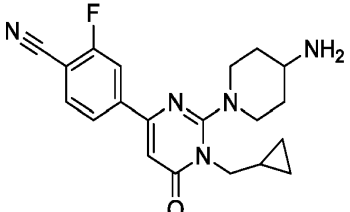
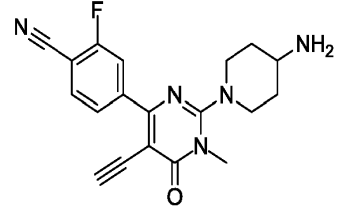
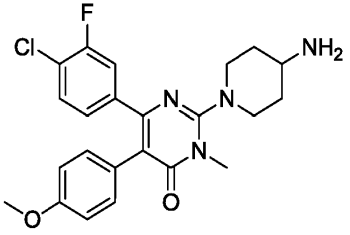
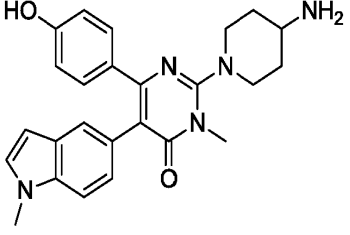
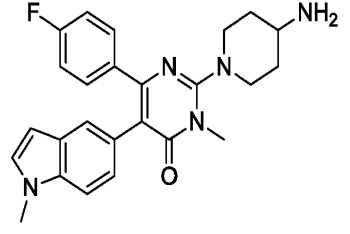
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
96		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxiethoxy)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
97		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxiethoxy)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo
98		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-metoxiethoxy)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
99		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxiethyl)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
100		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
101		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

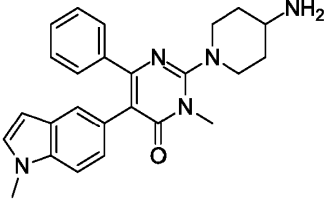
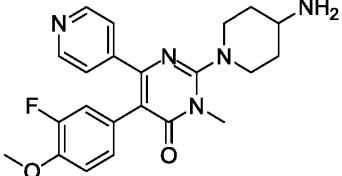
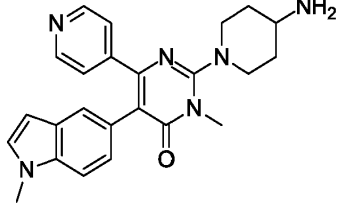
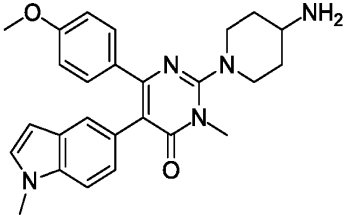
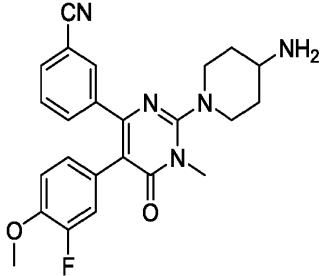
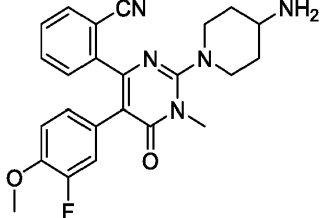
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
102		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
103		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
104		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
105		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
106		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
107		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(metoximetil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
108		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
109		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
110		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
111		2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona
112		2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3H-pirimidin-4-ona
113		2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3H-pirimidin-4-ona

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
114		2-(4-amino-piperidin-1-il)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-fenil-3H-pirimidin-4-ona
115		2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
116		2-(4-amino-piperidin-1-il)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
117		2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-metoxifenil)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3H-pirimidin-4-ona
118		3-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo
119		2-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo

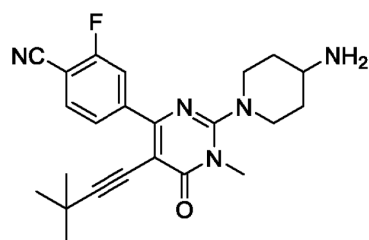
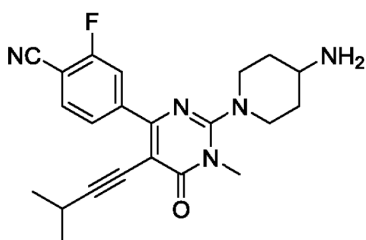
(continuación)

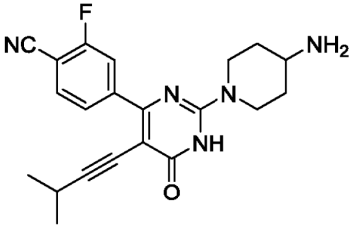
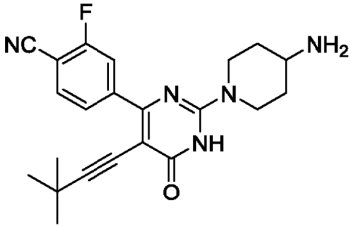
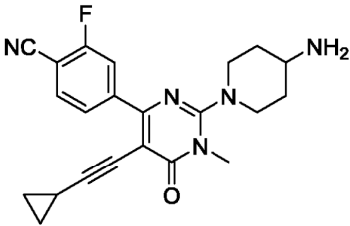
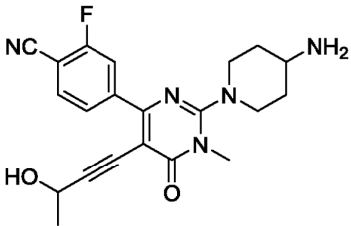
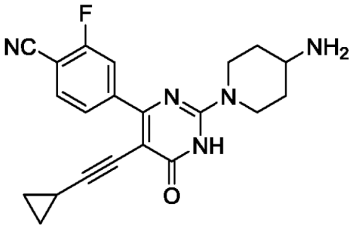
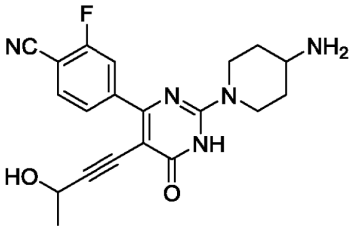
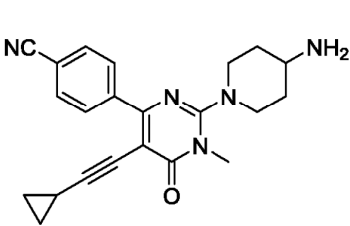
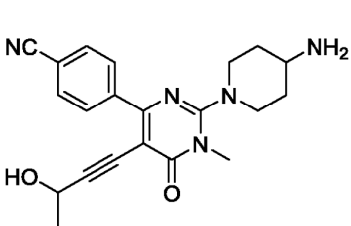
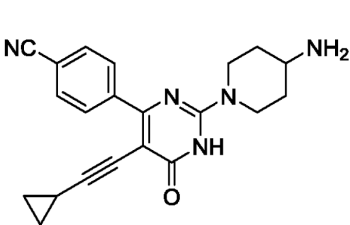
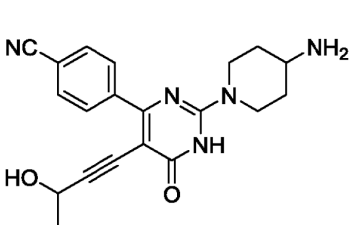
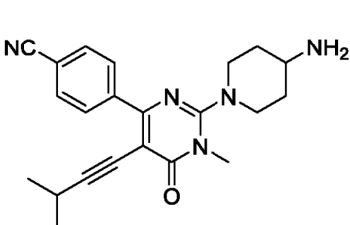
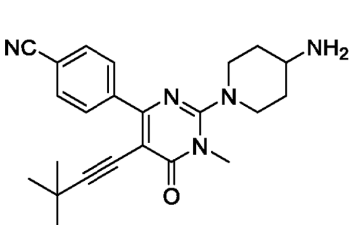
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
120		2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carbonitrilo
121		2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo
122		4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-1H-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

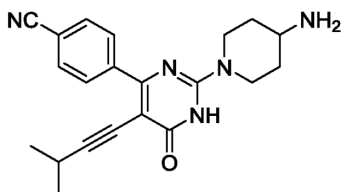
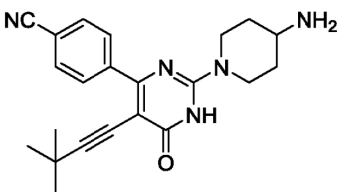
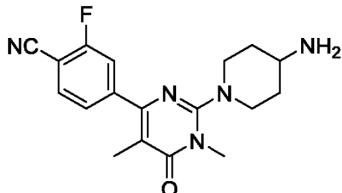
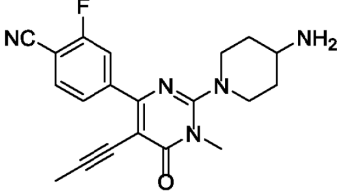
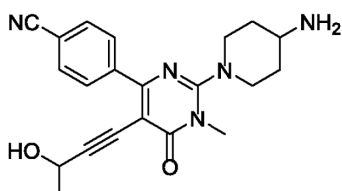
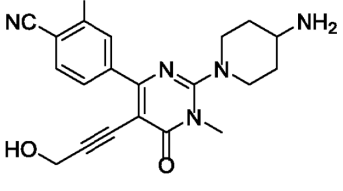
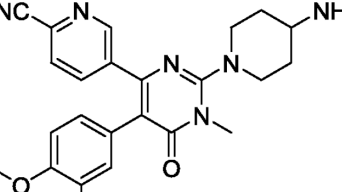
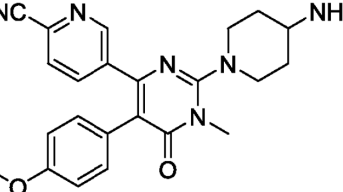
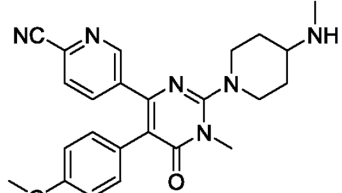
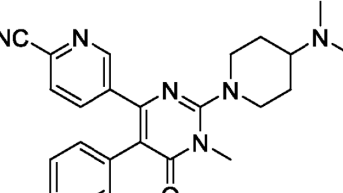
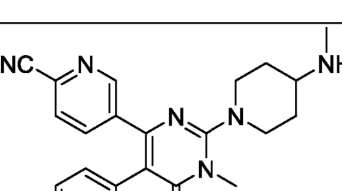
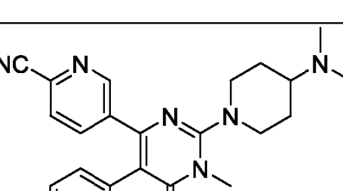
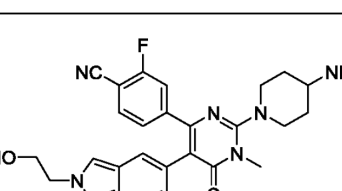
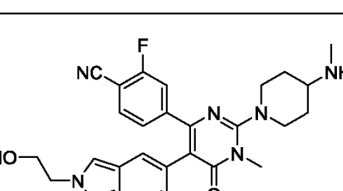
En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2.

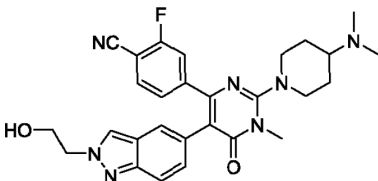
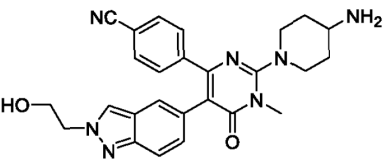
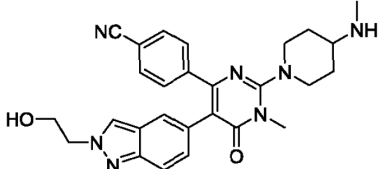
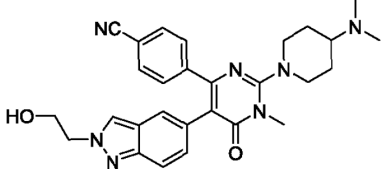
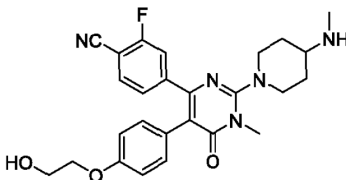
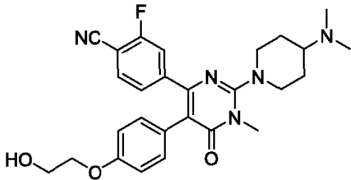
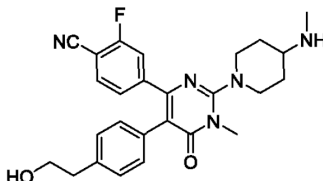
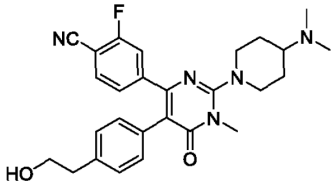
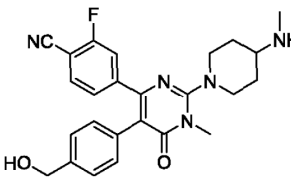
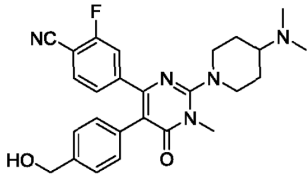
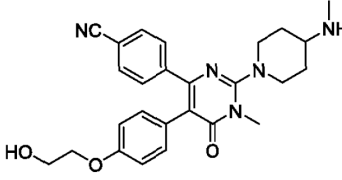
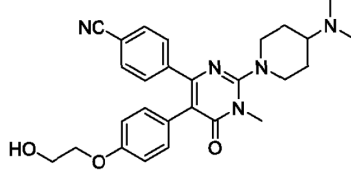
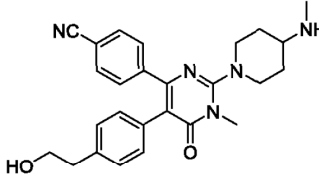
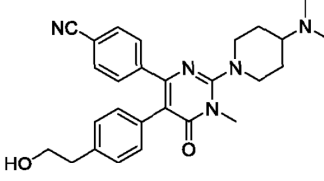
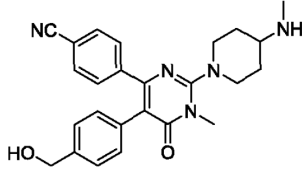
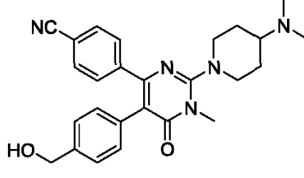
5

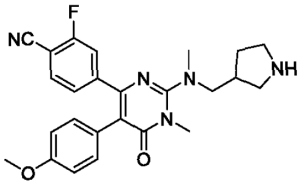
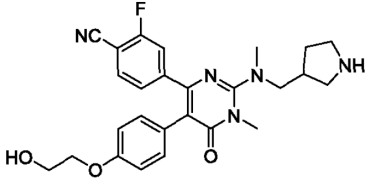
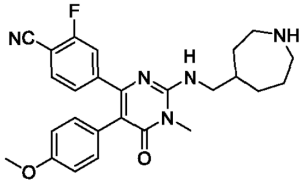
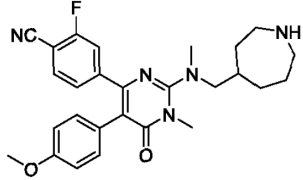
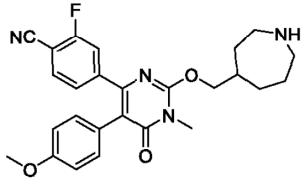
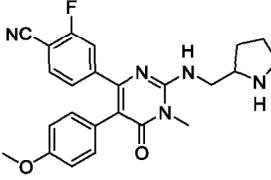
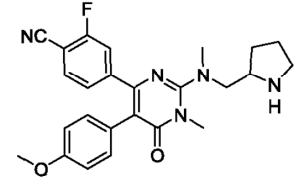
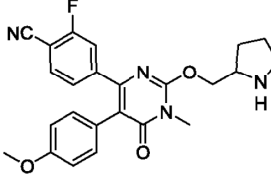
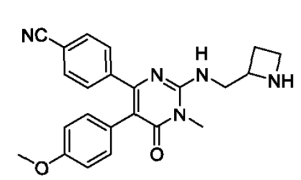
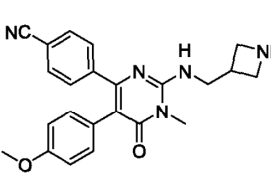
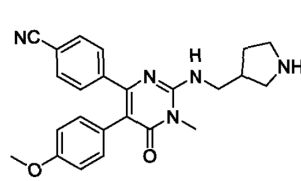
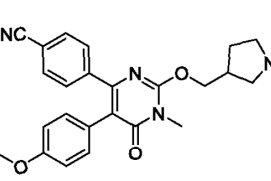
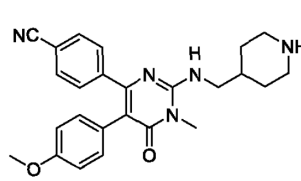
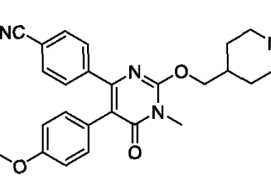
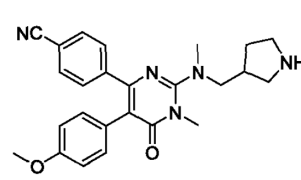
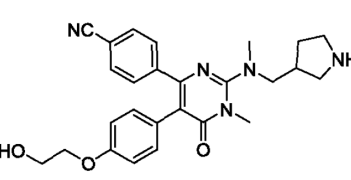
TABLA 2

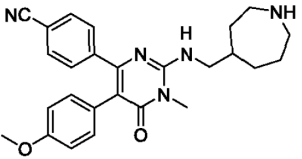
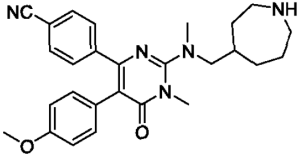
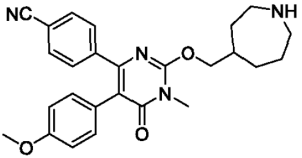
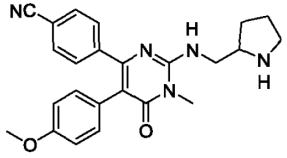
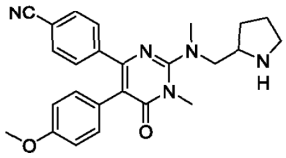
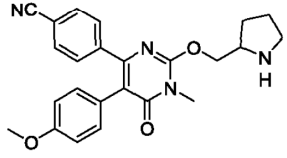
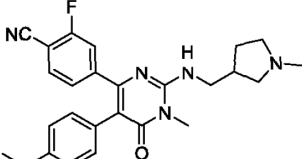
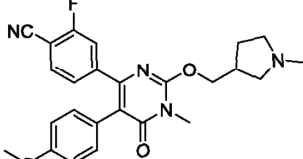
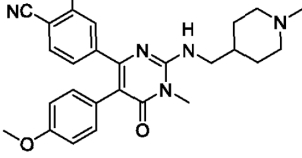
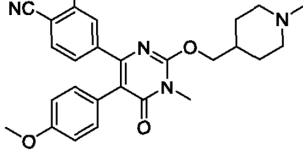
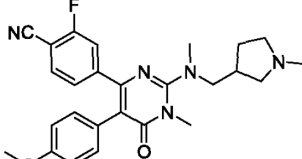
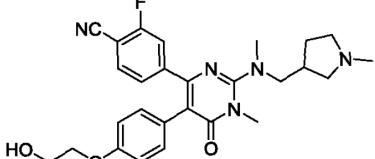
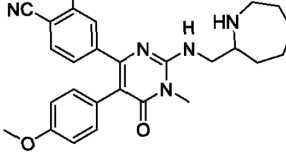
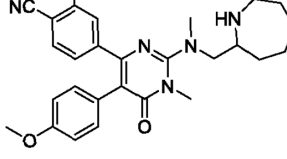
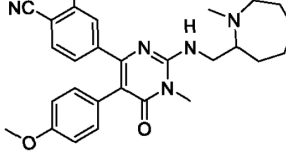
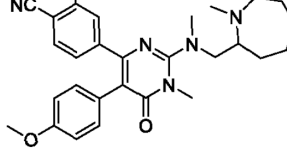


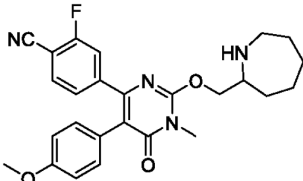
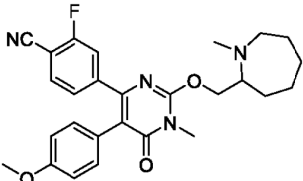
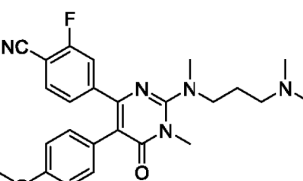
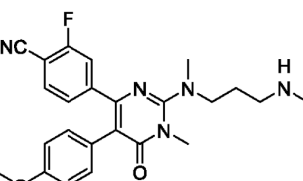
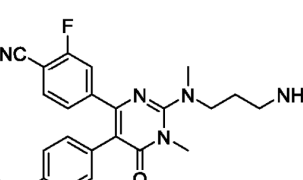
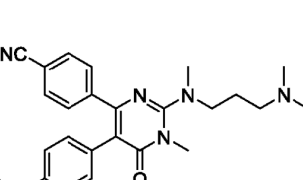
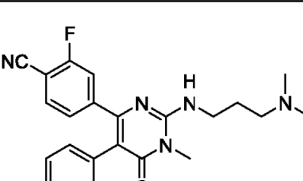
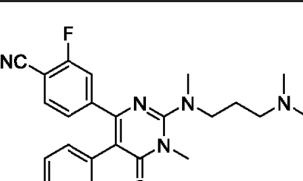
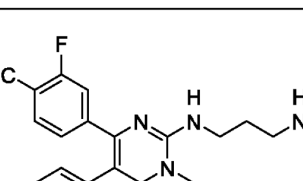
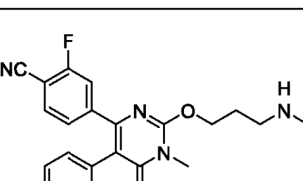
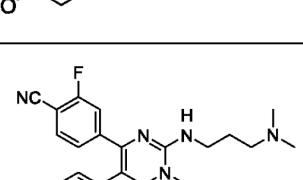
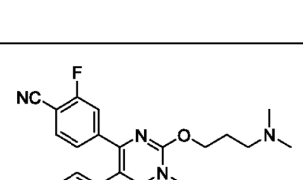
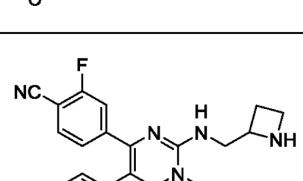
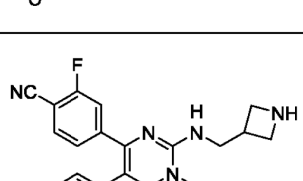
	
	
	
	
	
	

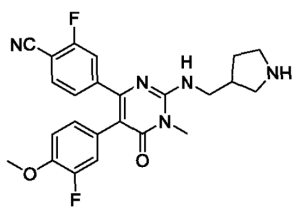
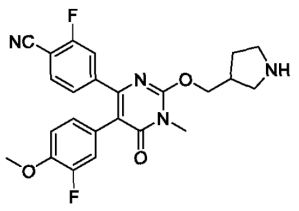
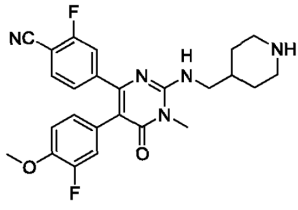
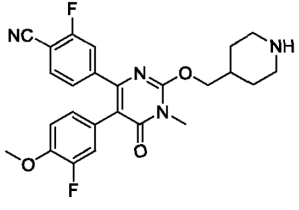
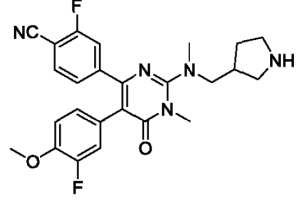
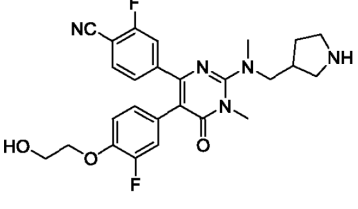
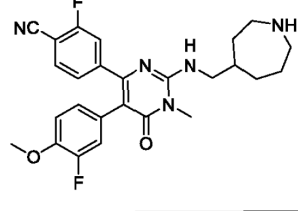
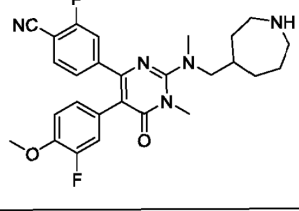
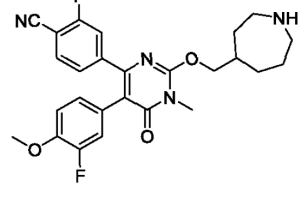
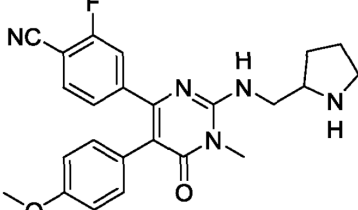
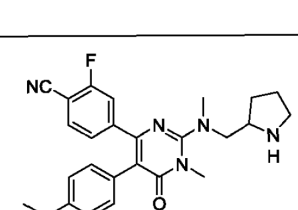
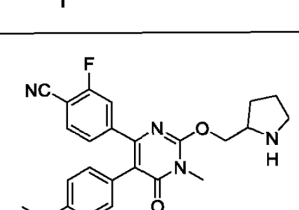
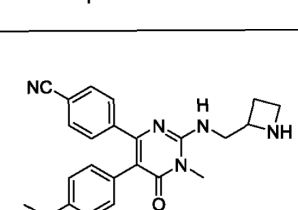
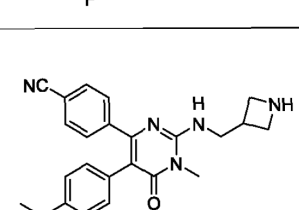
	
	
	
	
	
	
	

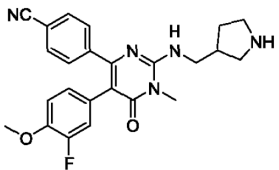
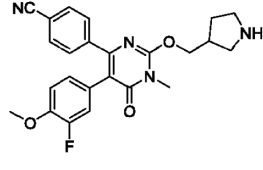
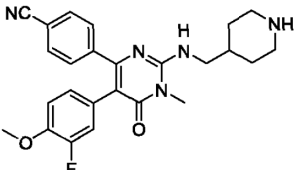
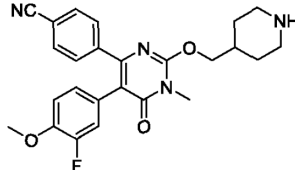
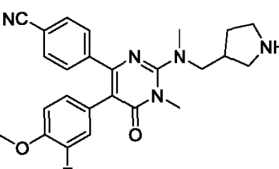
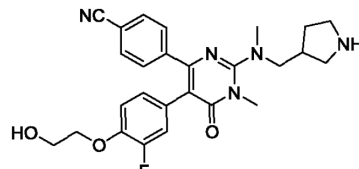
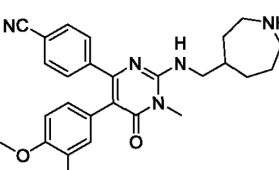
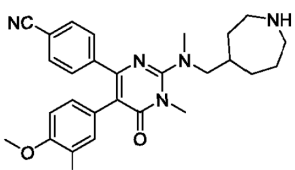
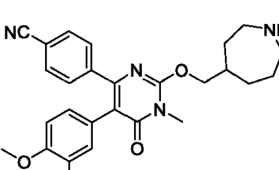
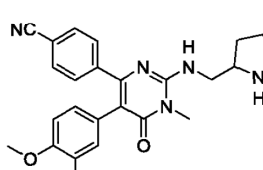
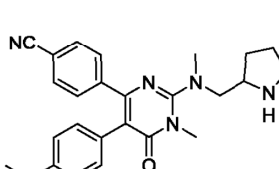
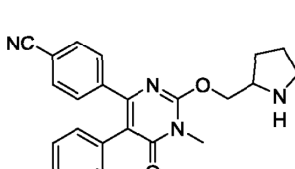
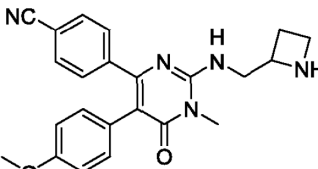
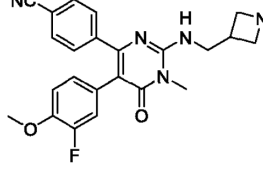
	
	
	
	
	
	
	
	

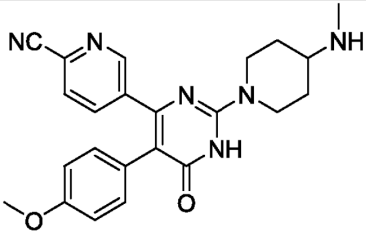
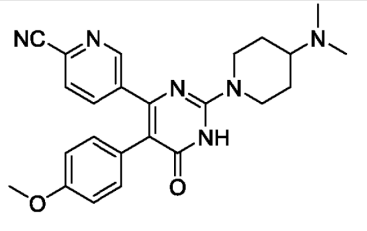
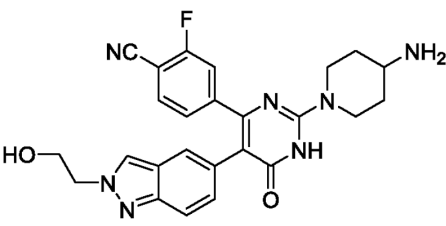
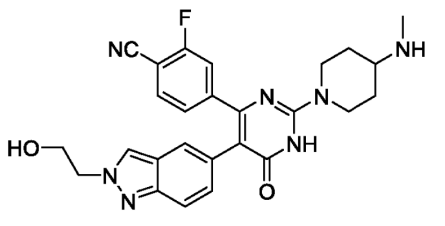
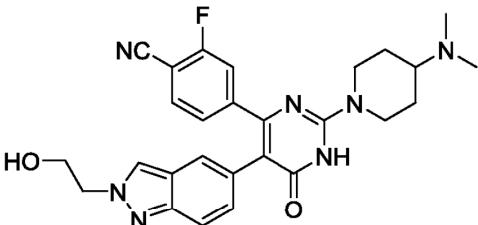
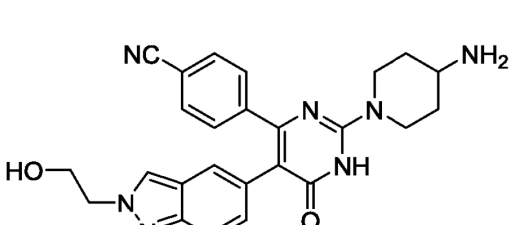
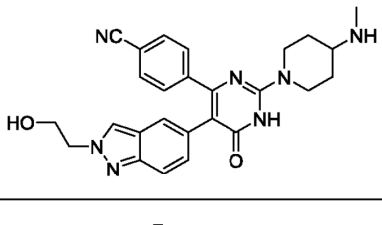
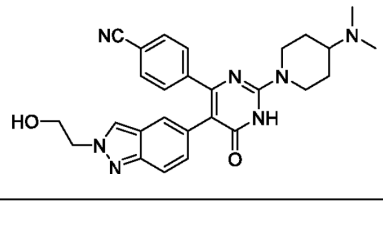
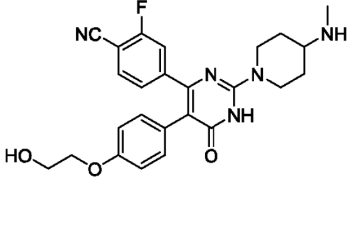
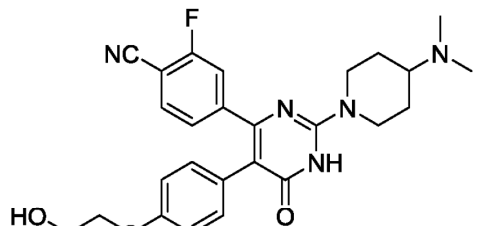
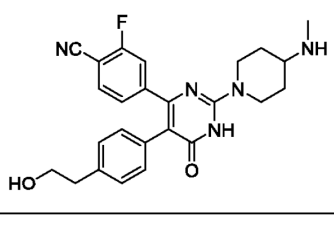
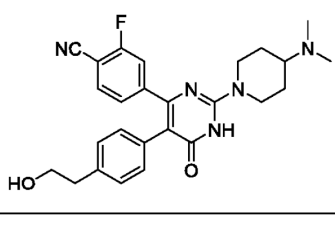
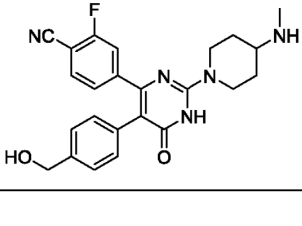
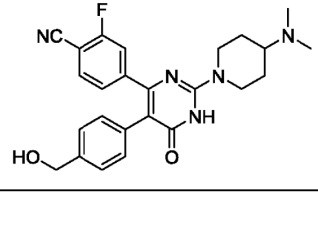

	
	
	
	
	
	
	
	

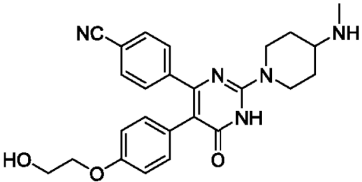
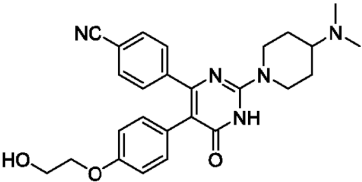
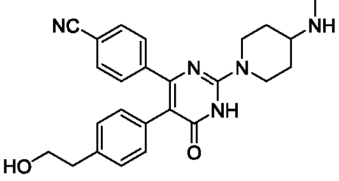
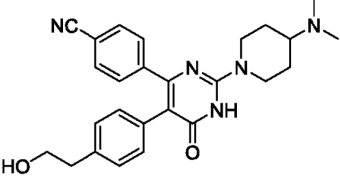
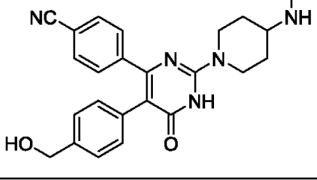
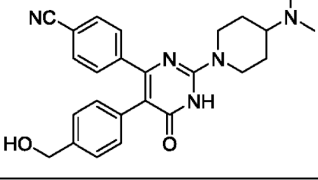
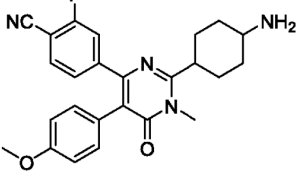
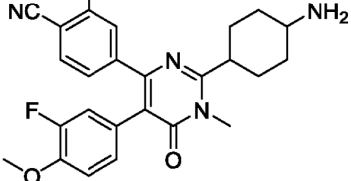
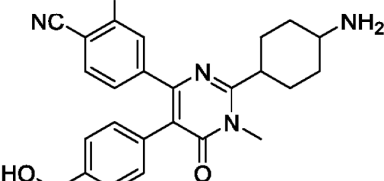
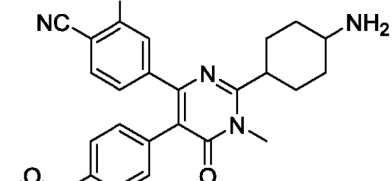
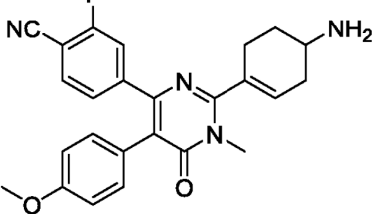
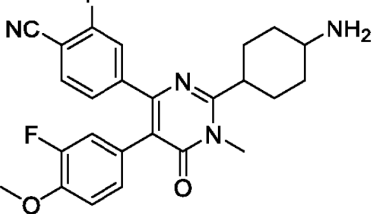
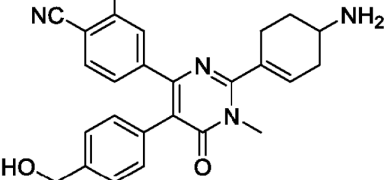
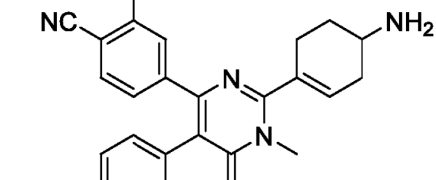
	
	
	
	
	
	
	
	

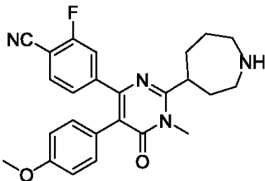
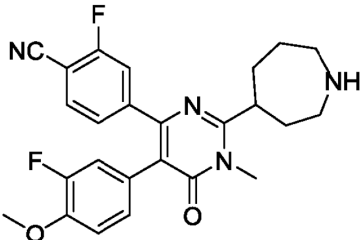
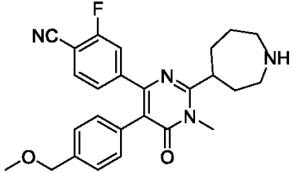
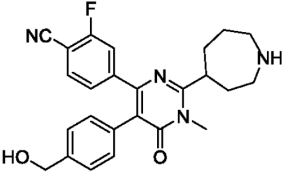
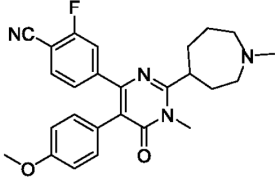
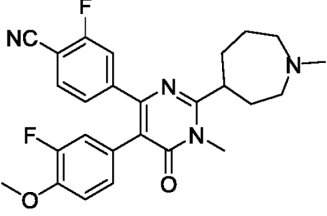
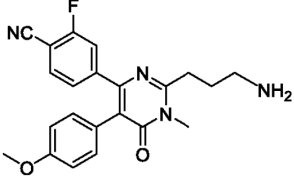
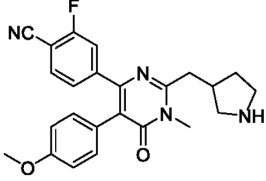
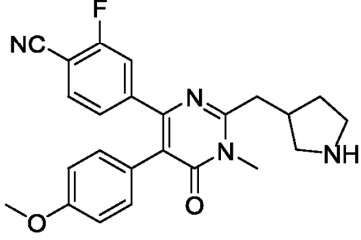
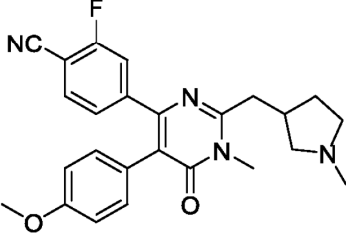
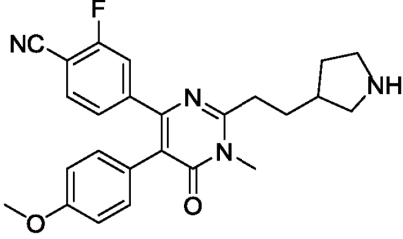
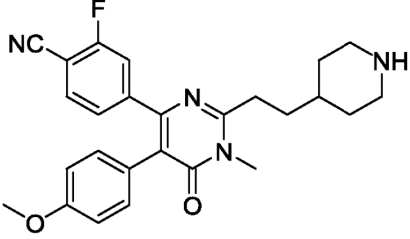
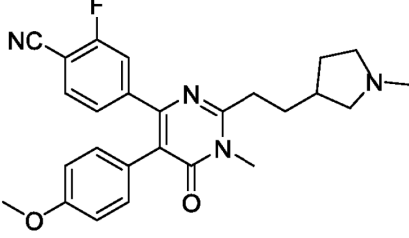
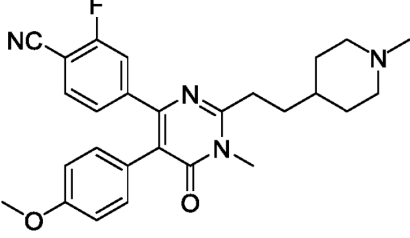
	
	
	
	
	
	
	

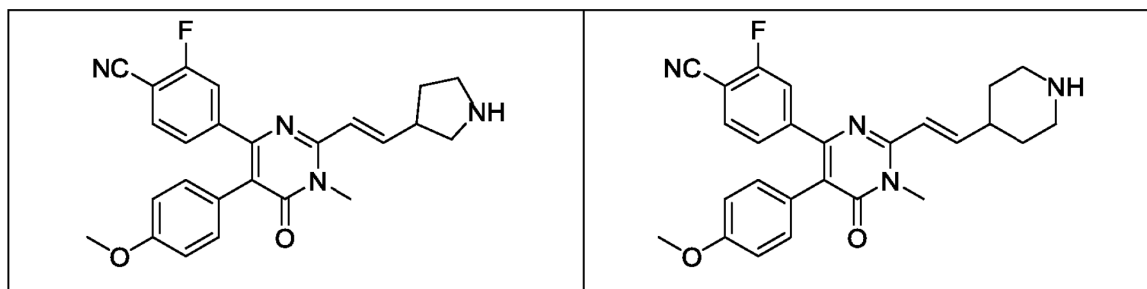
	
	
	
	
	
	
	



### Preparación de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

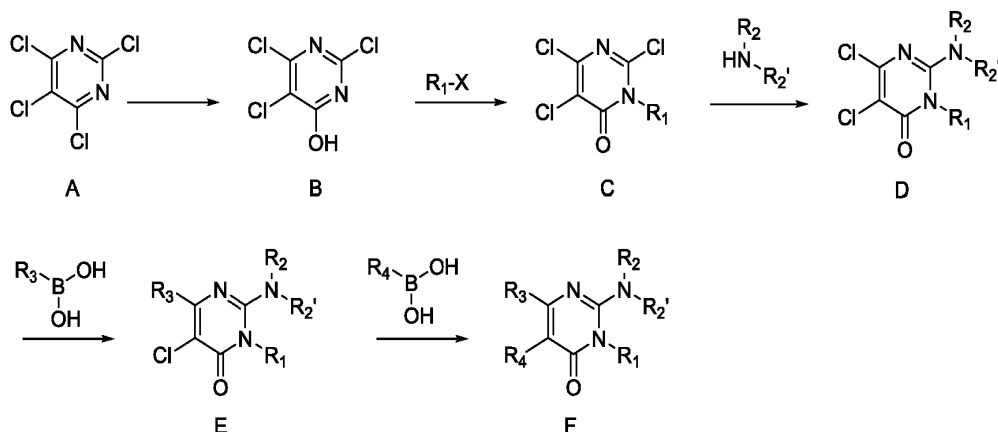
- 5 Los compuestos usados en las reacciones descritas en el presente documento se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, partiendo de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos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

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

- Los reactantes específicos y análogos se identifican opcionalmente a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (comuníquese con la American Chemical Society, Washington, D.C. para más detalles). Los productos químicos que se conocen pero que no están disponibles comercialmente en los catálogos se preparan opcionalmente en casas de síntesis química personalizada, donde muchas de las casas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) brindan servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en este documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002.

- Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos se preparan mediante la ruta de síntesis general descrita a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1



Con respecto al Esquema 1, el compuesto A se hidroliza selectivamente para dar el compuesto B. El compuesto C se obtiene a partir de la N-alkilación del compuesto B con varios haluros de alquilo R<sub>1</sub>-X. El desplazamiento selectivo del compuesto de tricloruro C se lleva a cabo con varias aminas HN(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>') en condiciones básicas para formar el compuesto D. El compuesto E se prepara a partir del compuesto D en condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio con ácidos borónicos, por ejemplo R<sub>3</sub>-B(OH)<sub>2</sub> o ésteres borónicos. El compuesto F se prepara a partir del compuesto E en condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio con ácidos borónicos, por ejemplo R<sub>3</sub>-B(OH)<sub>2</sub> o ésteres borónicos.

### Composiciones Farmacéuticas de los Compuestos Derivados Heterocíclicos Sustituídos

En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido, como se describe en el presente documento, se administra como un producto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en el presente documento, se combina con un transportador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento, excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o transportador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado en función de una vía de administración elegida y de la práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

En el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido, o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato, o N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables. El transportador o transportadores (o excipiente(s)) es aceptable o adecuado si el transportador es compatible con los demás ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ib), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido, como se describe por la Fórmula (I), es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente el 5 %, o menos de aproximadamente el 1 %, o menos de aproximadamente el 0,1 %, de otras moléculas pequeñas orgánicas, por ejemplo, productos intermedios que no han reaccionado o subproductos de síntesis que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

Como formas farmacéuticas orales adecuadas se incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sobres o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado que se disuelva fácilmente en el tubo digestivo. En algunas realizaciones, se utilizan transportadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))).

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido, como se describe en el presente documento, difiere, dependiendo del estado del paciente (por ejemplo, ser humano), es decir, del estadio de la enfermedad, del estado general de salud, de la edad y otros factores.

Las composiciones farmacéuticas se administran de una manera apropiada para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir). Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la composición o composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, por ejemplo, remisiones completas o parciales más frecuentes, o una mayor supervivencia sin enfermedad o global, o disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas se determinan generalmente usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima depende de la masa corporal, del peso o del volumen sanguíneo del paciente.

Las dosis orales normalmente varían de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, al día.

### **Uso de los Compuestos Derivados Heterocíclicos Sustituídos**

La epigenética es el estudio de los cambios hereditarios en la expresión génica provocados por mecanismos distintos de la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que intervienen en la regulación epigenética incluyen la metilación del ADN y modificaciones de la cromatina/histonas.

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

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

Posteriormente además, las unidades básicas de nucleosomas se organizan y se condensan mediante la agregación y el plegamiento de nucleosomas, formando una estructura de cromatina sumamente condensada. Son posibles una serie de diferentes estados de condensación y la rigidez de la estructura de la cromatina varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular.

La estructura de la cromatina desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción génica, que no puede producirse eficazmente a partir de una cromatina sumamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales de las proteínas histónicas, principalmente las histonas H3 y H4, y más comúnmente en las colas de las histonas que se extienden más allá de la estructura central del nucleosoma. Estas modificaciones son acetilación, metilación, fosforilación, ribosilación, sumoilación, ubiquitinación, citrulinación, desimidación y biotinilación. El núcleo de las histonas H2A y H3 también puede modificarse. Las modificaciones de las histonas son esenciales en diversos procesos biológicos, por ejemplo, en la regulación génica, en la restauración de daños en el ADN y en la condensación de los cromosomas.

La metilación de las histonas es una de las características más importantes de la cromatina; estas desempeñan funciones importantes en la regulación de la transcripción, la respuesta a daños en el ADN, la formación y el mantenimiento de la heterocromatina y la inactivación del cromosoma X. Un reciente descubrimiento también reveló que la metilación de las histonas afectaba al resultado del corte y empalme del pre-ARNm al influir en el reclutamiento de reguladores del corte y empalme. La metilación de las histonas incluye mono, di y trimetilación de lisinas, y mono y dimetilación simétrica y asimétrica de argininas. Estas modificaciones pueden ser una característica de activación o de represión, dependiendo del lugar y del grado de metilación.

### ***Histona desmetilasas***

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

La primera lisina desmetilasa descubierta fue la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1/KDM1), que desmetila H3K4 o H3K9 tanto mono como dimetilada, usando flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contiene histona desmetilasas y se confirmó cuando se descubrió una H3K36 desmetilasa usando un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó histona desmetilasa 1 que contiene dominio JmjC (JHDM1/KDM2A).

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

#### LSD-1

La desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) es una histona lisina desmetilasa que desmetila específicamente la histona H3 monometilada y dimetilada en K4 y también desmetila la histona H3 dimetilada en K9. Aunque la diana principal de la LSD1 parece ser las lisinas de las histonas mono y dimetiladas, específicamente H3K4 y H3K9, hay pruebas en la bibliografía de que la LSD1 puede desmetilar lisinas metiladas en proteínas no histónicas como p53, E2F1, Dnmt1 y STAT3.

La LSD1 tiene un grado sustancial de similitud estructural y de identidad/homología de aminoácidos con las poliamina oxidasas y las monoamina oxidasas, todas las cuales (es decir, MAO-A, MAO-B y LSD1) son amina oxidasas dependientes de flavina que catalizan la oxidación de los enlaces nitrógeno-hidrógeno y/o los enlaces nitrógeno-carbono. La LSD1 también incluye un dominio SWRIM N-terminal. Existen dos variantes de transcrito de LSD1 producidas mediante corte y empalme alternativo.

En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento son capaces de inhibir la actividad de la LSD1 en una muestra biológica, poniendo en contacto la muestra biológica con un compuesto heterocíclico sustituido como se desvela en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto heterocíclico sustituido como se desvela en el presente documento, es capaz de modular el nivel de metilación de histona 4 lisina 3 en la muestra biológica. En algunas realizaciones, un compuesto heterocíclico sustituido como se desvela en el presente documento, es capaz de modular los niveles de metilación de histona 3 lisina 9 en la muestra biológica.

Los compuestos heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento carecen de actividad inhibitoria significativa de la MAO-A o la MAO-B. En algunas realizaciones, un compuesto heterocíclico sustituido como se desvela en el presente documento, inhibe la actividad inhibitoria de la LSD1 en mayor medida que la actividad inhibitoria de la MAO-A y/o la MAO-B.

Una realización proporciona un método para regular la transcripción génica en una célula, que comprende la inhibición de la actividad de la desmetilasa 1 específica de lisina, exponiendo la enzima desmetilasa 1 específica de lisina a un compuesto de Fórmula (I). Una realización proporciona un método para regular la transcripción génica en una célula, que comprende la inhibición de la actividad de la desmetilasa 1 específica de lisina, exponiendo la enzima desmetilasa 1 específica de lisina a un compuesto de Fórmula (Ia). Una realización proporciona un método para regular la transcripción génica en una célula, que comprende la inhibición de la actividad de la desmetilasa 1 específica de lisina, exponiendo la enzima desmetilasa 1 específica de lisina a un compuesto de Fórmula (Ib).

#### Composiciones para uso en el Tratamiento

Una realización proporciona el compuesto I para el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

También se desvela un compuesto I para el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma. Una realización adicional es el método para el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), neuroblastoma, tumores de células pequeñas redondas y azules o glioblastoma.

#### Ejemplos

##### I. Síntesis química

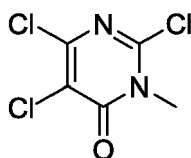
A menos que se indique de otro modo, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y cristalería secada a la estufa para transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron.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

##### Preparación 1A: 2,5,6-tricloropirimidin-4-ol



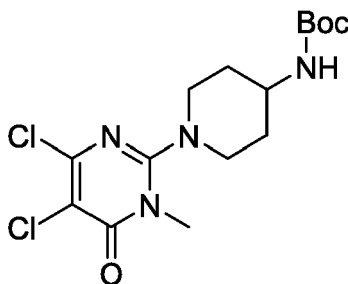
A una solución de 2,4,5,6-tetracloropirimidina (5 g, 22,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaOH 1 N (31 ml, 31,2 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La solución se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. Los sólidos se suspendieron en Et<sub>2</sub>O durante 30 min a TA, se filtraron, se lavaron con Et<sub>2</sub>O y se secaron para dar 3,0 g (66%) del compuesto del título. [M+H] Calc. para C<sub>4</sub>HCl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 201; Encontrado, 201.

10 **Preparación 1B:** 2,5,6-tricloro-3-metil-3-hidropirimidin-4-ona



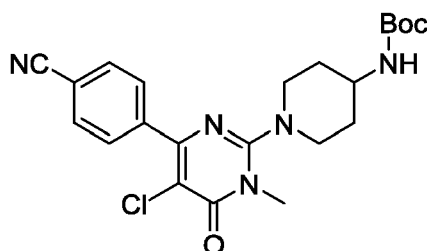
A una mezcla de 2,5,6-tricloropirimidin-4-ol (1 g, 5,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (759 mg, 5,5 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió yodometano (714 mg, 5,0 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (EA). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1, PE:EA) para dar 760 mg (71%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,74 (s, 3 H). [M+H] Calc. para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 213; Encontrado, 213.

20 **Preparación 1C:** N-[1-(5,6-dicloro-3-metil-4-oxo(3-hidropirimidin-2-il))(4-piperidil)](4-*tert*-butoxi)carboxamida



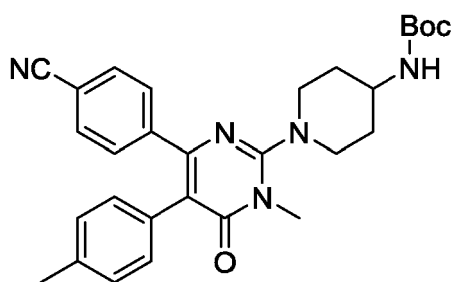
Una solución de 2,5,6-tricloro-3-metil-3-hidropirimidin-4-ona (426 mg, 2,0 mmol), DIEA (536 mg, 4,0 mmol) y piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 2 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 120 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1, PE:EA) para dar 550 mg (73 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (s, 9H), 1,50-1,58 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 2,98-3,05 (m, 2H), 3,48 (s, 3 H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 4,52 (s, 1H). [M+H] Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 213; Encontrado, 213.

30 **Preparación 1D:** 1-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo



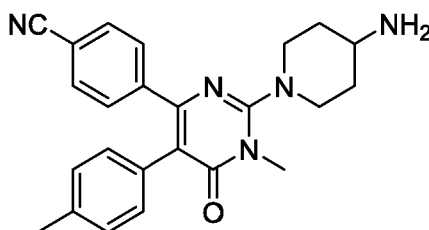
Una mezcla de N-[1-(5,6-dicloro-3-metil-4-oxo(3-hidropirimidin-2-il))(4-piperidil)](*tert*-butoxi)carboxamida (500 mg, 1,3 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (195 mg, 1,3 mmol), [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (81 mg, 0,13 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (359 mg, 2,6 mmol) en DMF (10 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (1:1, EA:PE) para dar 250 mg (40 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (s, 9H), 1,54-1,61 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 2H), 3,48-3,56 (s, 5H), 3,70 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 444; Encontrado, 444.

- 10 **Preparación 1E:** 1-(4-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo



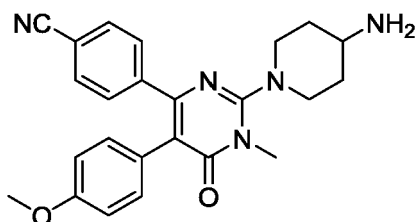
- 15 Una mezcla de 1-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,45 mmol), ácido p-tolilborónico (123 mg, 0,90 mmol), [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (28 mg, 0,045mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124 mg, 0,90 mmol) en DMF (10 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:1, EA:PE) para dar 50 mg (22 %) del compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 500; Encontrado, 500.

**Ejemplo 1:** 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-4-il)benzonitrilo, sal HCl



- 25 A una solución de 1-(4-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidro pirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,1 mmol) en EA (10 ml) se le añadió una solución 4 N de HCl en EA (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 20 mg (46%) del compuesto del título como la sal clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,74-1,79 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,29-3,03 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,71-3,74 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O, 400; Encontrado, 400.

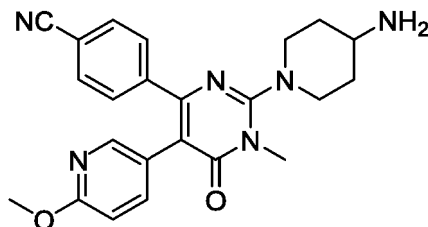
**Ejemplo 2:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 5% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,74-1,78 (m, 2H), 2,00-2,03

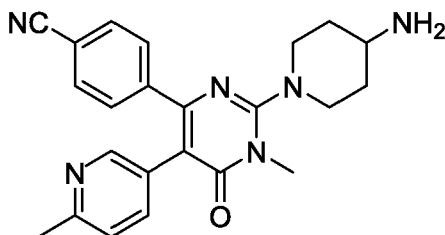
(m, 2H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,26-3,00 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2H), 6,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H). [M+H] Calc. para  $C_{24}H_{25}N_5O_2$ , 416; Encontrado, 416.

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



10 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 11 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,87-1,95 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,93-3,98 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 7,46 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,12 (dd,  $J = 8,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H). [M+H] Calc. para  $C_{23}H_{24}N_6O_2$ , 417; Encontrado, 417.

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

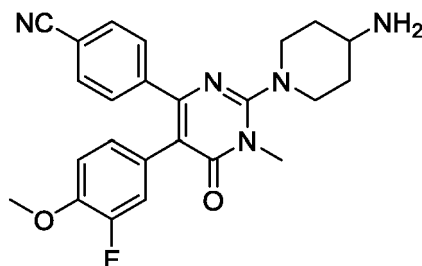


20 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 4 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN  $^1H$  (400

MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,79-1,80 (m, 2H), 2,03-2,05 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,64 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H). [M+H] Calc. para  $C_{23}H_{24}N_6O$ , 401; Encontrado, 401.

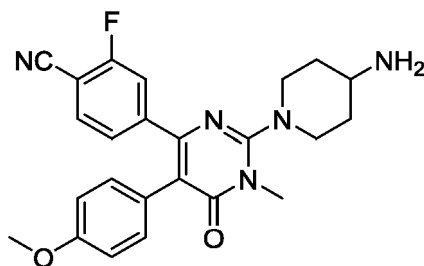
25

**Ejemplo 5:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo



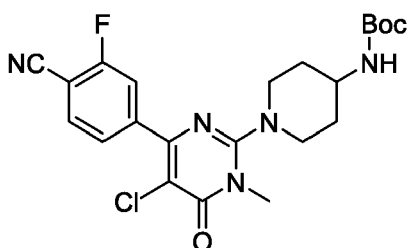
30 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 7 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,89-1,95 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,44-3,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,88-3,90 (m, 5H), 6,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H). [M+H] Calc. para  $C_{24}H_{24}FN_5O_2$ , 434; Encontrado, 434.

35 **Ejemplo 6:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



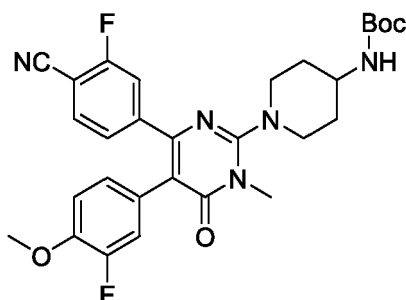
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 5% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,83-1,89 (m, 2H), 2,10-2,13 (m, 2H), 3,05-3,11 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 434; Encontrado, 434.

**Preparación 7A:** 1-(5-cloro-4-(3-fluoro-4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo



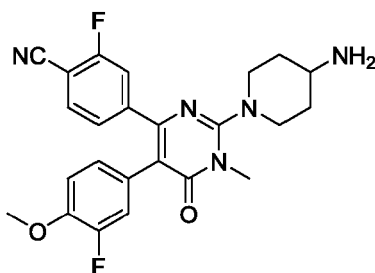
Una mezcla de N-[1-(5,6-dicloro-3-metil-4-oxo(3-hidropirimidin-2-il))(4-piperidil)](tert-butoxi)carboxamida (150 g, 0,40 mol), ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico (65,8 g, 0,40 mol),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (9,3 g, 8 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,4 N (2 l, 0,80 mol) en ACN (4 l) se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a  $85^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (1:1, EA:PE) para dar 95 g (57%) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (s, 9 H), 1,54-1,61 (m, 2H), 2,05-2,13 (m, 2H), 2,99-3,08 (m, 2H), 3,53-3,58 (s, 5H), 3,70 (s, 1H), 4,54 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3 H).

**Preparación 7B:** N-[1-[4-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-2-il]piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo



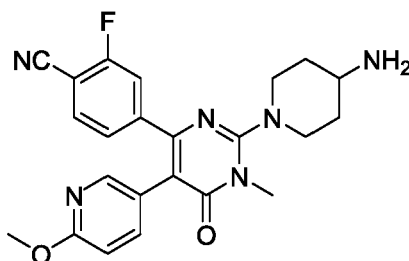
Una mezcla de (tert-butoxi)-N-[1-[5-cloro-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidropirimidin-2-il)](4-piperidil)]carboxamida (1 g, 2,169 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxi bencenoborónico (740 mg, 4,338 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (480 mg, 0,651 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (690 mg, 6,51 mmol) en dioxano: $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 15 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, se tapó y se agitó a  $145^\circ\text{C}$  durante 2 h en el microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por FC (1:1, EA:PE) para dar 800 mg (71%) del compuesto del título.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ , 552; Encontrado, 552. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,46 (s, 9 H), 1,60 (d,  $J = 10,11$  Hz, 2 H), 2,11 (d,  $J = 11,62$  Hz, 2 H), 3,06 (t,  $J = 12,00$  Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,60 (d,  $J = 13,64$  Hz, 2 H), 3,72 (s a, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,52 (s a, 1 H), 6,79 - 6,89 (m, 2 H), 6,97 (d,  $J = 12,38$  Hz, 1 H), 7,13 (d,  $J = 8,34$  Hz, 1 H), 7,31 (d,  $J = 9,85$  Hz, 1 H), 7,42 (s a, 1 H).

**Ejemplo 7:** 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



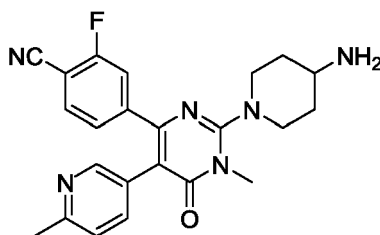
A una solución de N-[1-[4-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-2-il]piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo (5,2 g, 9,44 mmol) en EA (20 ml) se le añadió a HCl 1 N en EA (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío para dar el producto del título en forma de la sal HCl (4,05 g, 88%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,77-1,79 (m, 2H), 2,02-2,04 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,26-3,00 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,73-3,75 (m, 2H), 6,67-6,68 (m, 1H), 6,84-6,95 (m, 2 H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H). [M+H] Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 452; Encontrado, 452.

**Ejemplo 8:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo



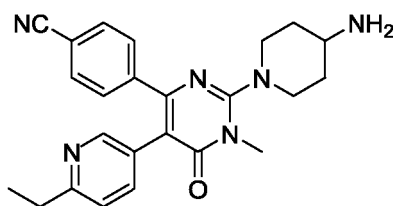
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 6 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,79-1,83 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,21-3,22 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,21 (s, 1H). [M+H] Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 435; Encontrado, 435.

**Ejemplo 9:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo



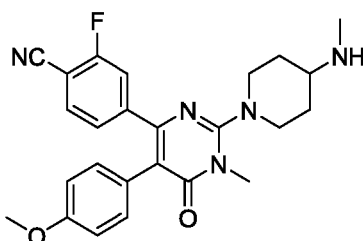
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 8 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,92-1,96 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,96-3,99 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H). [M+H] Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O, 419; Encontrado, 419.

**Ejemplo 10:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-etil-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo



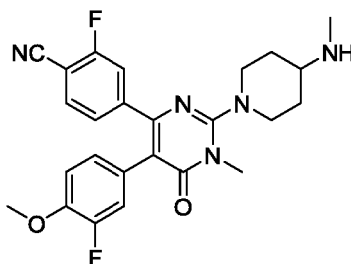
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 7 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,30 (t,  $J = 4,0$  Hz, 3H), 1,83-1,88 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,86-3,89 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H). [M+H] Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ , 415; Encontrado, 415.

**Ejemplo 11:** 2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo



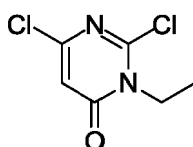
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 7 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,80-1,90 (m, 2H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,84-3,87 (m, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 8,54-7,58 (m, 1H). [M+H] Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 448; Encontrado, 448.

**Ejemplo 12:** 2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 7 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,78-1,88 (m, 2H), 2,17-2,20 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,05-3,11 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,83-3,86 (m, 2H), 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 8,55-7,589 (m, 1H). [M+H] Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ , 466; Encontrado, 466.

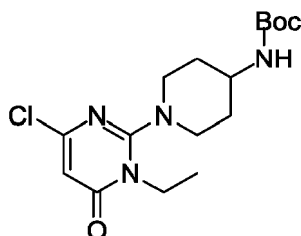
**Preparación 13A:** 2,6-dicloro-3-etil-3H-pirimidin-4-ona



Una solución de 2,6-dicloro-pirimidin-4-ol (1,0 g, 6,1 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,1 g, 7,9 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a TA durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota yodoetano (1,1 ml, 6,7 mmol). Después de agitar durante una noche a TA, la mezcla de reacción se diluyó con AE, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y

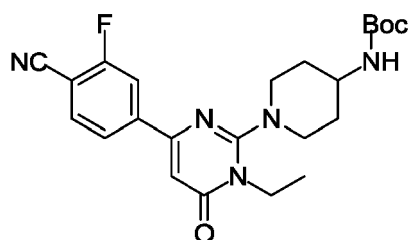
se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (20:1, EA:PE) para dar 330 mg (28 %) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 4,76 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 6,67 (s, 1H). [M+H] Calc. para  $\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ , 193, 195, 197; Encontrado, 193, 195, 197.

- 5 **Preparación 13B:** éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-cloro-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-carbámico

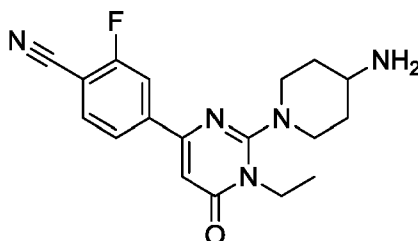


- 10 Una solución de 2,6-dicloro-3-etil-3H-pirimidin-4-ona (320 mg, 1,64 mmol), DIEA (423 mg, 3,28 mmol) y (*tert*-butoxi)-N-(4-piperidil)carboxamida (328 mg, 1,64 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 120 °C durante 1 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:5, EA:PE) para dar 210 mg (36%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25-1,32 (m 2H), 1,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,70 (a, 1H), 4,30 (c,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 4,44 (a, 1H), 4,57-4,61 (m, 2H), 5,95 (s, 1H). [M+H] Calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3$ , 357, 359; Encontrado, 357, 359.

**Preparación 13C:** éster *tert*-butilico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico



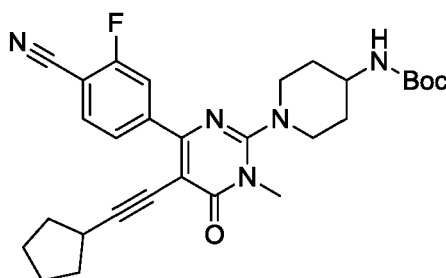
- 20 Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-cloro-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-carbámico (210 mg, 0,59 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml), ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico (126 mg, 0,77 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh})_4$  (14 mg, 0,012 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,4 M (4,5 ml, 1,77 mmol) se agitó a 90 °C durante una noche en atmósfera de  $\text{N}_2$ . El orgánico se concentró al vacío y el acuoso se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:2, EA:PE) para dar 185 mg (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3$ , 442; Encontrado, 442. **Ejemplo 13:** 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo



- 35 A una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (180 mg, 0,41 mmol) en EA (5 ml) se añadió una solución 4 M de HCl en EA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó al vacío para dar 150 mg del compuesto del título (97%) en forma de un sólido de color amarillo (sal HCl). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 1H), 6,81 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,85-4,88 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,73 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H). [M+H] Calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$ , 342; Encontrado, 342.

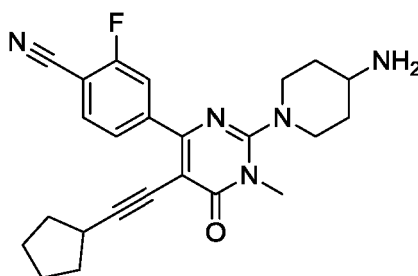
- 40 **Preparación 14A:** éster *tert*-butilico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-ciclopentil-etil-6-oxo-1,6-dihidro-

pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico



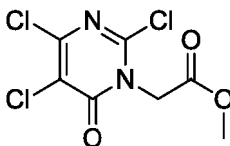
- 5 Una mezcla de 1-(5-cloro-4-(3-fluoro-4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,43 mmol), etinil-ciclopentano (82 mg, 0,87 mmol), Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 mg, 0,017 mmol), X-Phos (10 mg, 0,022 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg, 0,87 mmol) en ACN (15 ml) se agitó durante una noche a 95 °C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:2, EA:PE) para dar 100 mg (45 %) del compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 519; Encontrado, 519.

**Ejemplo 14:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-ciclopentiletinil]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



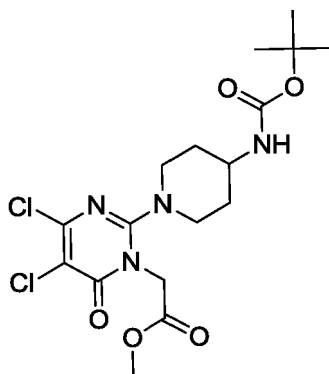
- 15 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 70 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50-1,74 (m, 8H), 1,94-1,99 (m, 4H), 2,88-3,01 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,60 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O, 419; Encontrado, 419.

**Preparación 15A:** éster metílico del ácido (2,4,5-tricloro-6-oxo-6H-pirimidin-1-il)-acético

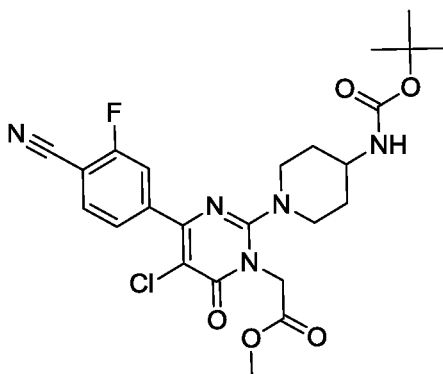


- 25 A una solución de 2,5,6-tricloro-3H-pirimidin-4-ona (20,0 g, 0,1 mol) en DMF (150 ml) se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 6,0 g, 0,12 mol) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se añadió éster metílico del ácido bromoacético (18,3 g, 0,12 mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La solución se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con AE (200 ml, 3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (800 ml, 3x), se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:50, EA:PE) para dar 6,0 g del producto del título (22%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,80 (s, 3H), 5,04 (s, 2H). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 271; Encontrado, 271.

**Preparación 15B:** éster metílico del ácido [2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-4,5-dicloro-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético

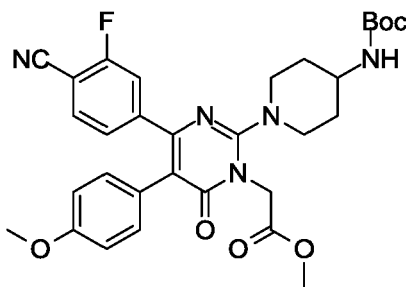


A una solución de éster metílico del ácido (2,4,5-tricloro-6-oxo-6H-pirimidin-1-il)-acético (6,0 g, 22,4 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (4,9 g, 24,4 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió DIPEA (5,7 g, 44,3 mmol) gota a gota a TA y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. Después, los sólidos se disolvieron en DCM (100 ml), se lavaron con agua (100 ml, 3x), se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:2 a 1:1, DCM:PE) para dar 6,3 g del producto del título (64 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22-1,34 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,96-3,09 (m, 2H), 3,68-3,69 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,42-4,44 (m, 3H), 4,84 (s, 2H). [M+H] Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$ , 435; Encontrado, 435. **Preparación 15C:** éster metílico del ácido [2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-5-cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético



Una mezcla de éster metílico del ácido [2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-4,5-dicloro-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético (5,76 g, 13,2 mmol), ácido 4-ciano-3-fluorobencenoborónico (2,24 g, 16,1 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (306 mmol, 0,26 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,8 g, 26,5 mmol) en DMF:H<sub>2</sub>O (50 ml:10 ml) se agitó a 65 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:20 a 1:0, EA:PE) para dar 2,4 g del producto del título (43 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27-1,37 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,42-4,52 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H). [M+H] Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5$ , 520; Encontrado, 520.

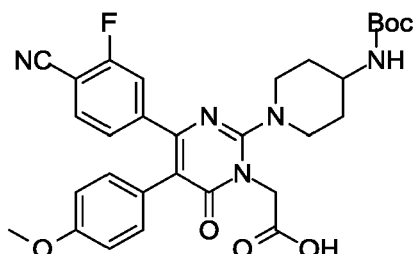
**Preparación 15D:** éster metílico del ácido [2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético



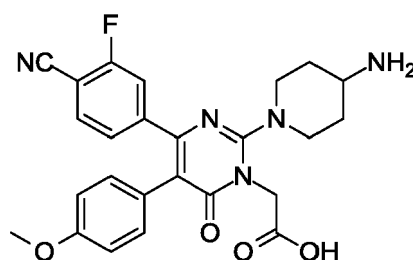
Una solución de éster metílico del ácido [2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-5-cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético (2,2 g, 4,2 mmol), ácido *p*-metoxiborónico (1,9 g, 12,7 mmol), Pd-118 (274 mg, 0,42 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,2 g, 8,4 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 145 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. La

mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 600 mg del producto del título (24%).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_6$ , 592; Encontrado, 592.

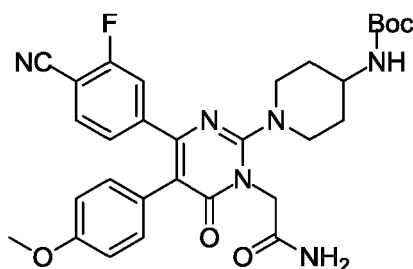
5 **Preparación 15E:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo



- 10 A una solución de éster metílico del ácido [2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético (600 mg, 1,02 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una solución 2 N de NaOH (5 ml). Una vez completada la reacción, la solución se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 240 mg del producto del título en forma de un sólido de color amarillo (41%).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_6$ , 578; Encontrado, 578. **Ejemplo 15:** ácido [2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético
- 15

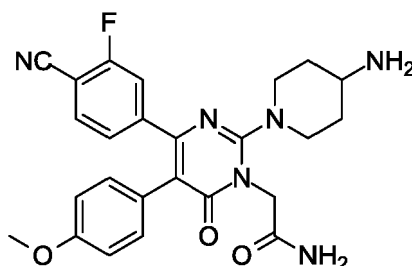


- 20 A una solución de ácido [2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético (100 mg, 0,15 mmol) en EA (10 ml) se le añadió una solución 5 N de HCl en EA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 25 mg del producto del título como sal HCl (32%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,53-1,56 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,76-4,77 (m, 2H), 6,74 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J$  = 7,2, 8,0 Hz, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ , 478; Encontrado, 478. **Preparación 16A:** éster *tert*-butílico del ácido {1-[1-carbamoylmetil-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico
- 25



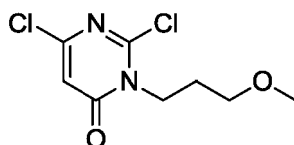
- 30 A una solución de ácido [2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético (120 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (17 mg, 0,3 mmol), HATU (95 mg, 0,25 mmol) y DIEA (25 mg, 0,4 mmol). Una vez completada la reacción, la solución se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con DCM durante (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 50 mg del producto del título en forma de un sólido de color amarillo (43 %).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_5$ , 577; Encontrado, 577.
- 35

**Ejemplo 16:** 2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acetamida



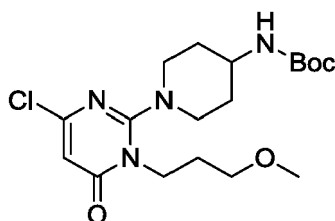
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento del 96% de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 15. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,49-1,53 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,75-4,78 (m, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,16 (dd,  $J = 1,2, 8,0$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 0,8, 10,4$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 7,2, 8,0$  Hz, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$ , 477; Encontrado, 477.

**Preparación 17A:** 2,6-dicloro-3-(3-metoxi-propil)-3H-pirimidin-4-ona

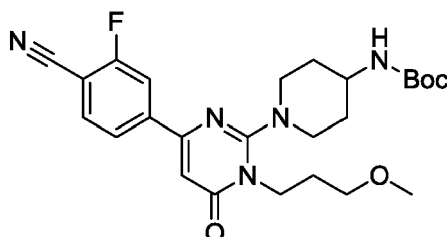


A una solución de 2,6-dicloro-3H-pirimidin-4-ona (600 mg, 3,65 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 g, 7,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Después, se añadió gota a gota 1-bromo-3-metoxi-propano (101 mg, 7,3 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La DMF se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar 400 mg del compuesto del título (47%).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para; Calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ , 237; Encontrado, 237.

**Preparación 17B:** éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-cloro-1-(3-metoxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico



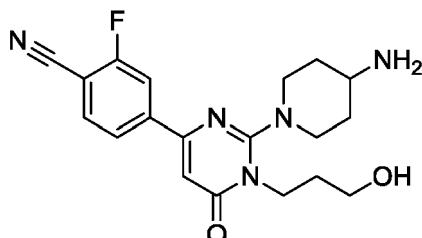
Una solución de 2,6-dicloro-3-(3-metoxi-propil)-3H-pirimidin-4-ona (400 mg, 1,68 mmol), éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (405 mg, 2 mmol) y DIEA (260 mg, 2,0 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a  $85^\circ\text{C}$  durante 2 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar 500 mg del compuesto del título (75%).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_4$ , 400; Encontrado, 400. **Preparación 17C:** éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-(3-metoxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico



Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-cloro-1-(3-hidroxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico

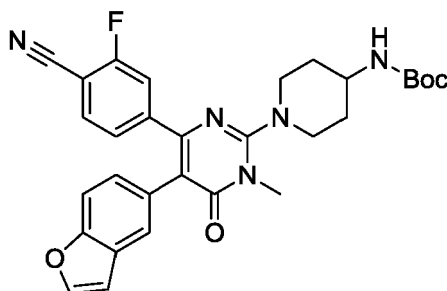
il]-carbámico (200 mg, 0,5 mmol), ácido 4-ciano-3-fluorofenilbórico (107 mg, 0,65 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,01 mmol) y solución 0,4 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 ml) en ACN se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE (3x). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar 240 mg del producto del título (99%). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 485; Encontrado, 485.

**Ejemplo 17:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-(3-hidroxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo



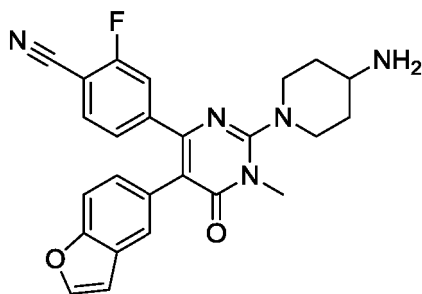
A una solución de éster *terc*-butilico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-(3-metoxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (200 mg, 0,41 mmol) en DCM se le añadió BBr<sub>3</sub> 1 M (4 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h y se inactivó a 0 °C con MeOH. La solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 35 mg del producto del título como la sal clorhidrato (23%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,65-1,69 (m, 2H), 1,97-2,19 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 2H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,94-4,95 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,88-8,05 (m, 3H). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 371; Encontrado, 371.

**Preparación 18A:** éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-benzofuran-5-il-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico



Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (200 mg, 0,45 mmol), ácido benzofuran-5-borónico (120 mg, 0,68 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26 mg, 0,05 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,9 ml) en 1,4-dioxano (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar 100 mg del producto del título (42 %). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 543; Encontrado, 543.

**Ejemplo 18:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-benzofuran-5-il-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo

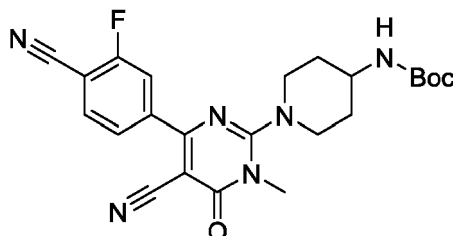


A una solución de Preparación 18A (60 mg, 0,11 mmol) en EA (20 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en EA

(10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío para dar 43 mg del producto del título como la sal clorhidrato (53%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,85-1,92 (m, 2H), 2,13-2,18 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,31-3,33 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,87 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 6,65-7,21 (m, 3H), 7,38-7,76 (m, 4H), 7,76 (s, 1H). [M+H] Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 443; Encontrado, 443.

5

**Preparación 19A:** éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-ciano-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico

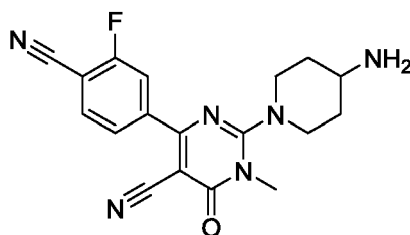


10

Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (460 mg, 1 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (175 mg, 1,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0,01 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 4 h a 150 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 150 mg del producto del título en forma de un sólido de color amarillo (33%). [M+H] Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 453; Encontrado, 453.

15

**Ejemplo 19:** 2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

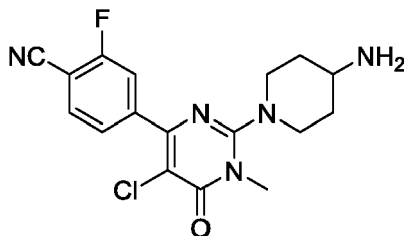


20

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-ciano-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (150 mg, 0,33 mmol) en EA (5 ml) se le añadió una solución 5 N de HCl en EA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, y el disolvente se concentró al vacío para dar 120 mg del producto del título como sal HCl (94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,67-1,72 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 3H). [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O, 353; Encontrado, 353.

25

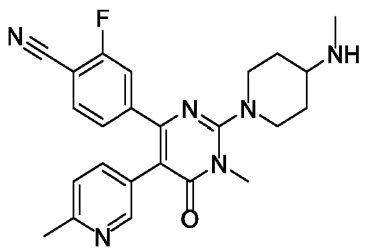
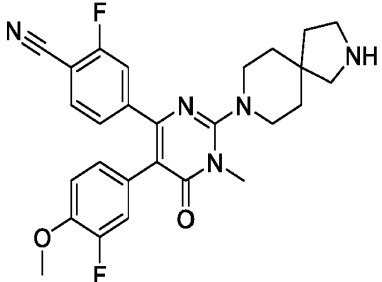
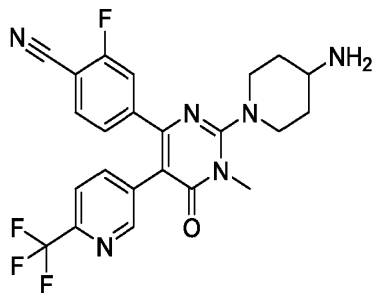
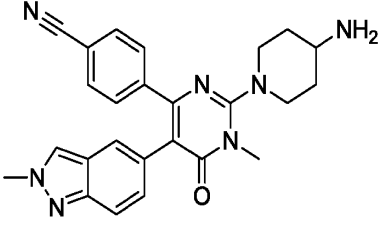
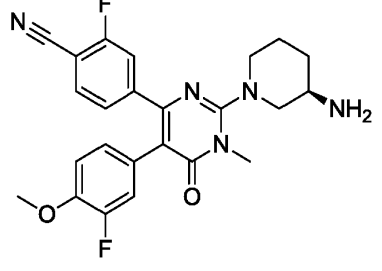
**Ejemplo 20:** 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



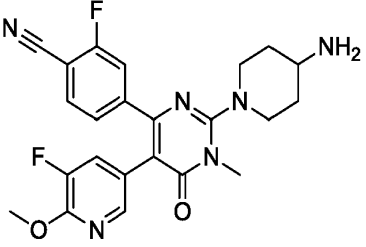
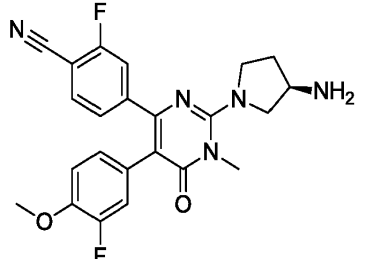
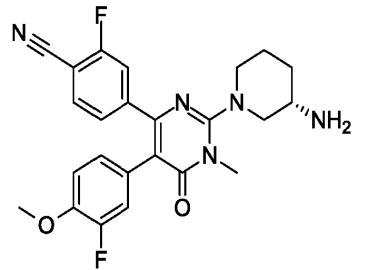
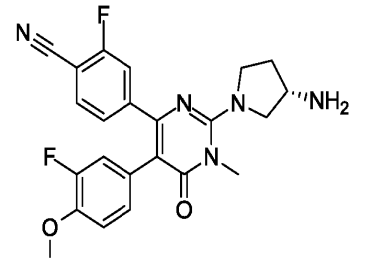
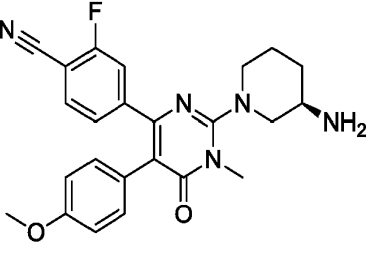
30

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (150 mg, 0,33 mmol) en EA (5 ml) se le añadió una solución 5 N de HCl en EA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, y el disolvente se concentró al vacío para dar 120 mg del producto del título como sal HCl (94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,67-1,72 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 3H). [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O, 353; Encontrado, 353. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 1,73 - 1,91 (m, 2 H), 2,18 (d, *J* = 12,13 Hz, 2 H), 3,06 (t, *J* = 12,76 Hz, 2 H), 3,33 - 3,40 (m, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,83 (d, *J* = 13,14 Hz, 2 H), 7,75 - 7,93 (m, 3 H).

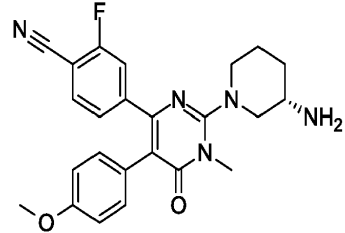
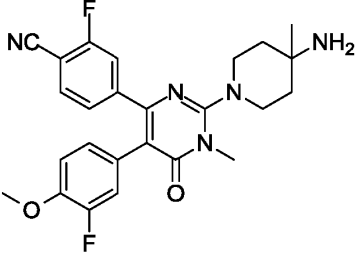
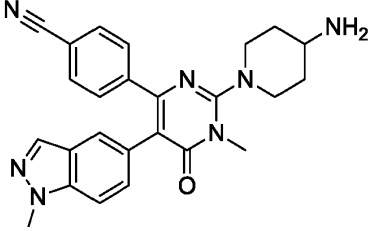
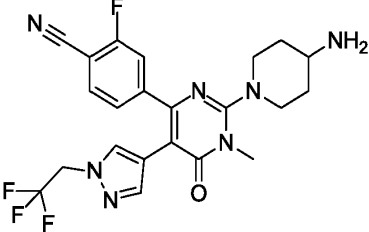
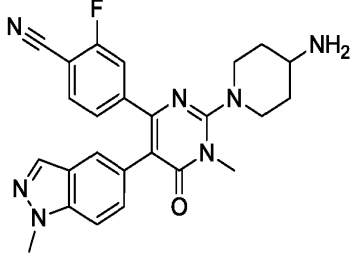
35

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
21	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	433	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,89-1,93 (m, 2H), 2,18-2,21 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,11-3,17 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,4-3,97 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).
22	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	492	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8 1,74-1,80 (m, 4H), 1,93-1,97 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,26-3,35 (m, 6H), 3,47 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,68 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,86-6,72 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 1,2, 10,8 Hz, 1H), 7,46 (dd J = 6,8, 7,6 Hz, 1H).
23	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	472	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): 1,75-1,82 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,22-3,34 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,1 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H), 8,33 (s, 1H).
24	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	439	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): 1,96-2,01 (m, 2H), 2,20-2,22 (m, 2H), 3,23-3,32 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 2H), 4,39 (s, 3H), 7,55-7,77 (m, 7H), 8,76 (s, 1H).
25	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	452	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,72-1,93 (m, 3H), 1,97-2,23 (m, 1H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,83-3,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

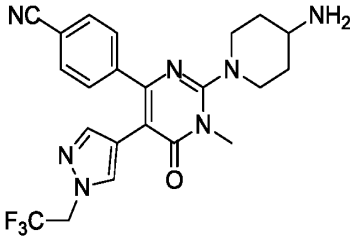
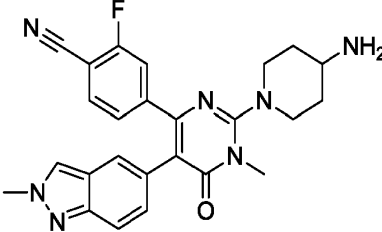
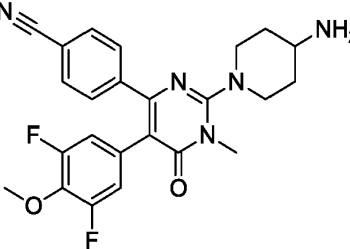
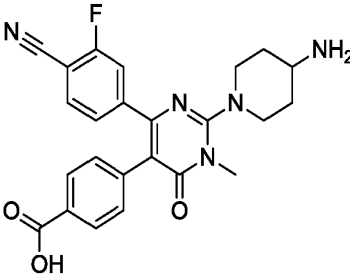
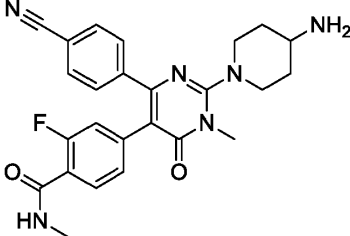
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
26	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	453	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): 1,64-1,69 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H).
27	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	438	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,19-2,22 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,87-3,93 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,4 Hz,
28	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	452	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,69-1,99 (m, 3H), 2,14-2,19 (m, 1H), 3,09-3,24 (m, 2H), 3,43-3,46 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 4H), 3,77-3,80 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,56-7,60 (m, 1H).
29	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	438	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,25-2,29 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,89-3,84 (m, 5H), 3,99-4,03 (m, 1H), 5,05-4,16 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,8, 8,0 Hz, 1H).
30	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,73-2,02 (m, 3H), 2,19-2,23 (m, 1H), 3,13-3,26 (m, 2H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,89 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,08-7,10 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H).

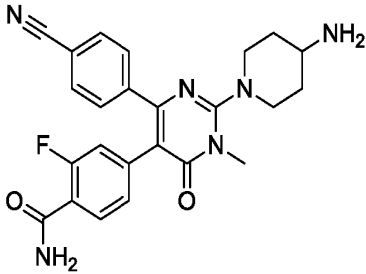
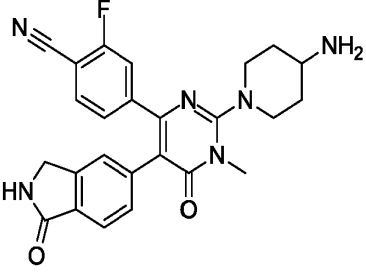
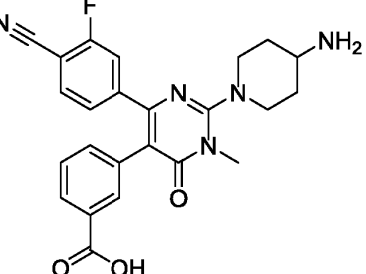
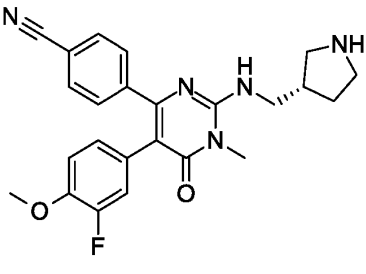
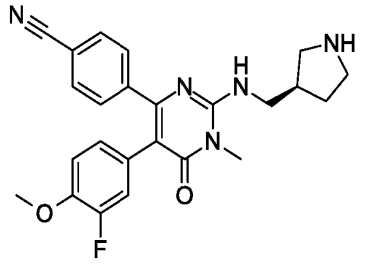
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
31	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,69-1,99 (m, 3H), 2,07-2,10 (m, 1H), 3,09-3,24 (m, 2H), 3,43-3,46 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,76-3,79 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 0,8, 10,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 6,8, 8,0 Hz, 1H).
32	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	466	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,41 (s, 3H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H).
33	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	439	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,95-1,99 (m, 2H), 2,19-2,22 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,90 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 6H), 7,96 (s, 1H).
34	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	476	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,75-1,79 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,72-3,75 (m, 2H), 4,77-4,81 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H).
35	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	457	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): 1,85-1,99 (m, 2H), 2,18-2,20 (m, 2H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,86-3,92 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 4H), 8,01 (s, 1H).

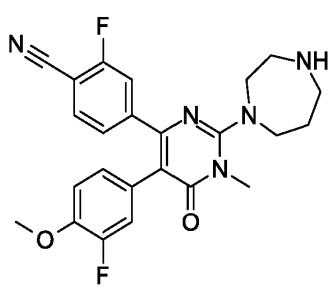
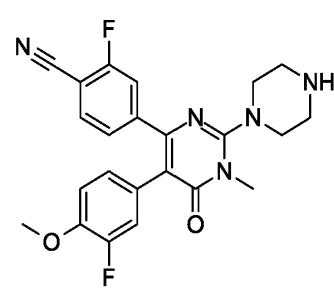
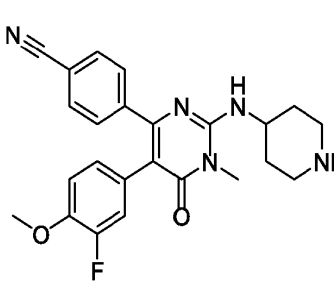
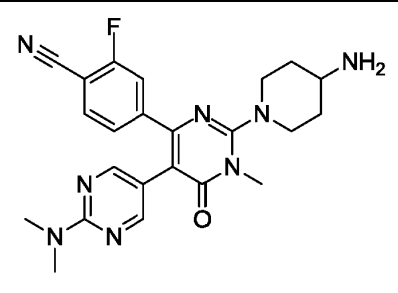
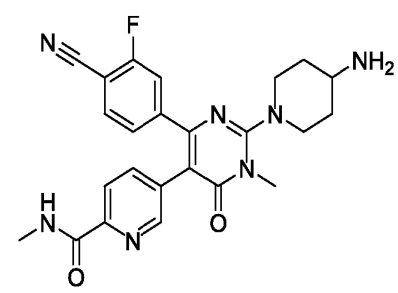
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
36	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	458	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,79-1,82 (m, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,76-3,79 (m, 2H), 4,74-4,78 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H).
37	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	458	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,98-2,04 (m, 2H), 2,21-2,24 (m, 2H), 3,27-3,30 (m, 2H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,98 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,42 (s, 3H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,60-7,73 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).
38	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	452	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): 1,87-1,94 (m, 2H), 2,15 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,87 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H).
39	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,91-1,94 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,90 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H).
40	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	461	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,88-1,91 (m, 2H), 2,12-2,13 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,13-3,15 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,89 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,61-7,64 (m, 3H).

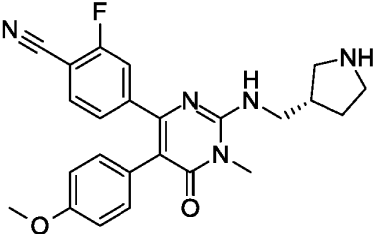
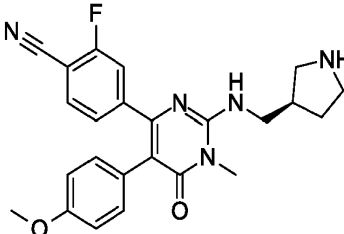
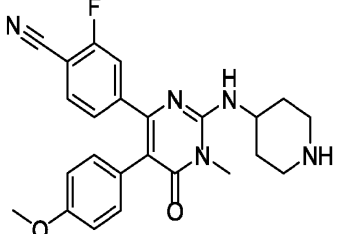
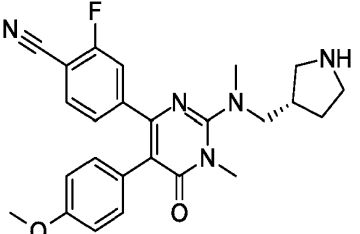
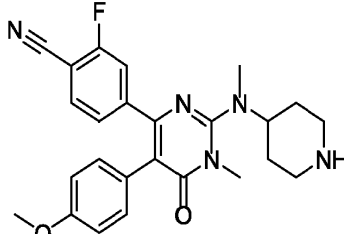
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
41	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	447	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,87-1,91 (m, 2H), 2,14-2,16 (m, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,89 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 7,52-7,77 (m, 5H).</p>
42	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	459	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 178-1,79 (m, 2H), 2,03-2,05 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 6,4, 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H).</p>
43	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,77-1,80 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 3,35-3,36 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,74-3,98 (m, 2H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 6,8, 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H).</p>
44	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,87-1,91 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 1H), 3,41-3,56 (m, 5H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H).</p>
45	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,74-1,80 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 3,01-3,06 (m, 1H), 3,31-3,34 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 5H), 3,59-3,60 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H).</p>

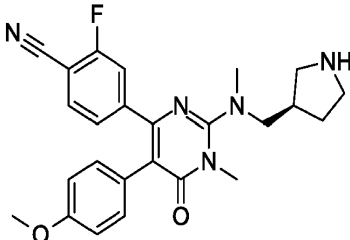
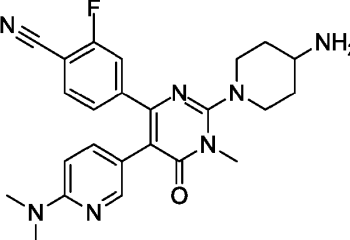
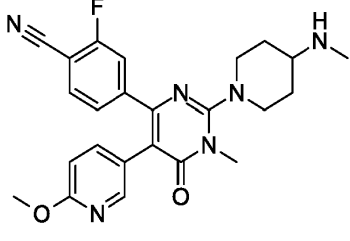
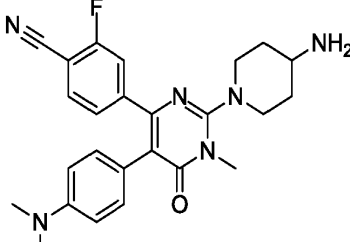
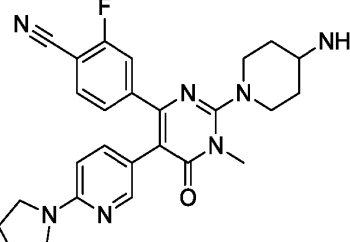
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
46	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	452	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,15-2,18 (m, 2H), 3,31-3,34 (m, 2H), 3,46-3,51 (m, 5H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,78-3,81 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 6,8, 8,0 Hz, 1H).
47	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	438	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3,27-3,34 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,51-3,53 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,2, 8,0 Hz, 1H), 9,41 (a, 1H).
48	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,84-1,94 (m, 2H), 2,20-2,23 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,38-3,42 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H).
49	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	449	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,82-1,87 (m, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,25 (s, 6H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,81-3,84 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 2H).
50	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	462	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,93-1,97 (m, 2H), 2,17-2,20 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,83 (s, 1H).

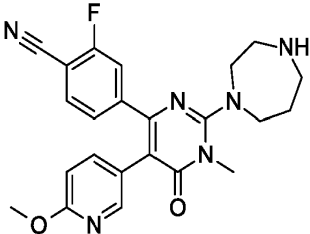
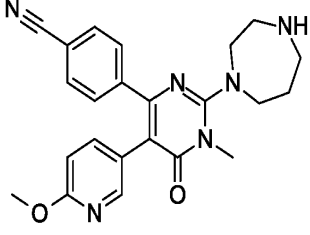
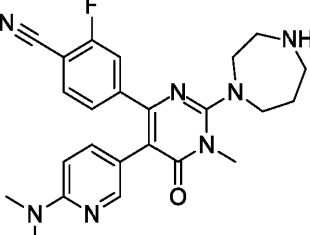
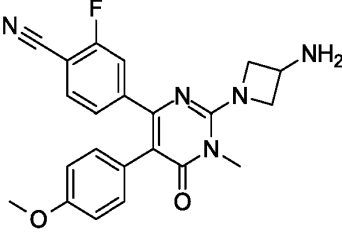
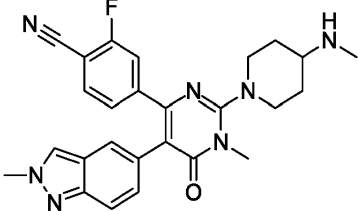
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) <i>m/z</i>	Datos del espectro de RMN
51	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,89-1,91 (m, 1H), 2,26-2,28 (m, 1H), 2,91-2,93 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 5H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,64 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H).
52	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,86-1,91 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,29-3,32 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 5H), 3,67-3,69 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,64 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H).
53	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,03-2,06 (m, 2H), 2,32-2,35 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 4,37-4,39 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H).
54	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,66-1,71 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 2,93-2,97 (m, 4H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 5H), 3,69 (s, 3H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 6,8, 8,0 Hz, 1H).
55	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,03-2,13 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 3,01-3,05 (m, 2H), 3,39-3,43 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,87-3,92 (m, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 6,8, 7,6 Hz, 1H).

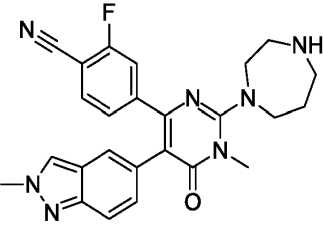
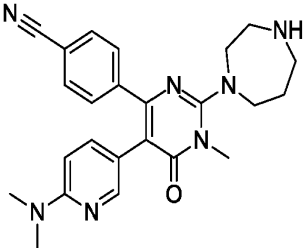
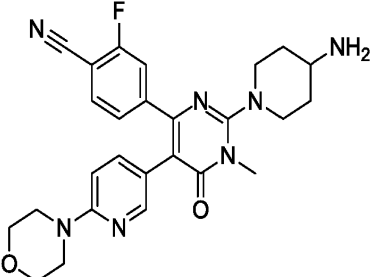
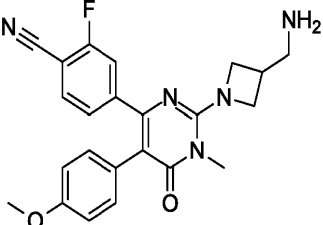
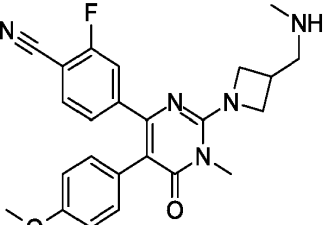
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
56	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,77-1,80 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 1H), 2,90-2,92 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 4H), 3,27-3,30 (m, 1H), 3,39-3,41 (m, 2H), 3,44-3,46 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 6,8, 7,6 Hz, 1H).
57	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,77-1,85 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,78-3,81 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,71 (s, 1H).
58	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	449	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,83-1,88 (m, 2H), 2,21-2,24 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,31-3,32 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,87-3,91 (m, 5H), 6,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,0, 14,4 Hz, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,84 (d, J = 3,2 Hz, 1H).
59	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	447	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,88-1,89 (m, 2H), 2,14-2,19 (m, 2H), 3,13-3,19 (m, 2H), 3,28 (s, 6H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,87-3,91 (m, 2H), 7,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 3H).
60	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	474	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,91-1,97 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 6H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 7H), 3,89-3,92 (m, 2H), 7,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,79 (s, 1H).

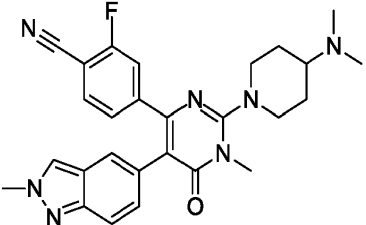
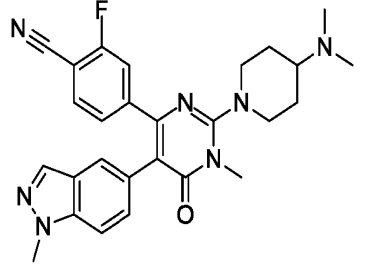
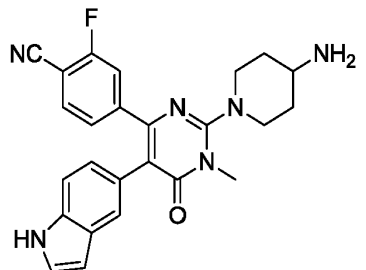
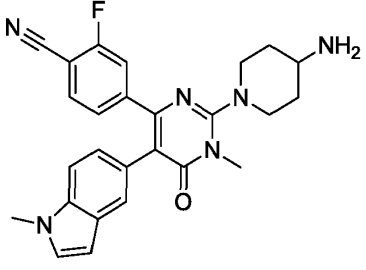
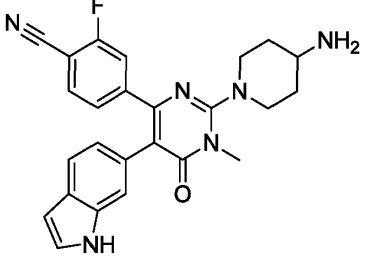
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
61	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	435	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,27-2,30 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 5H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 5H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,2, 10,4 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H).
62	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	417	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,27-2,31 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 5H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 5H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H).
63	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,31-2,33 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 5H), 3,73-3,76 (m, 2H), 3,96-3,99 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H).
64	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	406	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 3,39 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,09-4,10 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,55-4,59 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 6,8, 8,0 Hz, 1H).
65	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	472	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,85-1,98 (m, 2H), 2,23-2,27 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,38-3,40 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 4,41 (s, 3H), 7,26 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 6,8, 11,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

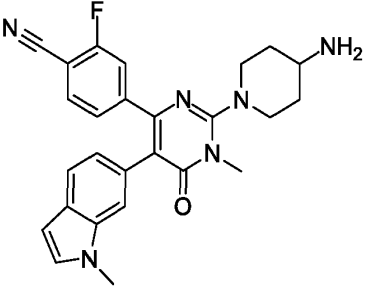
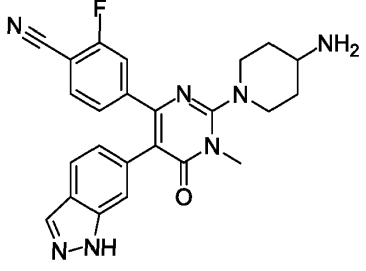
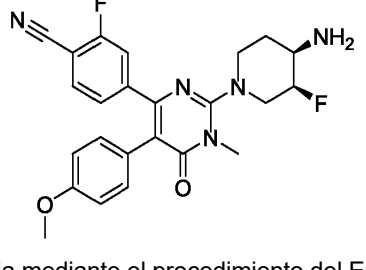
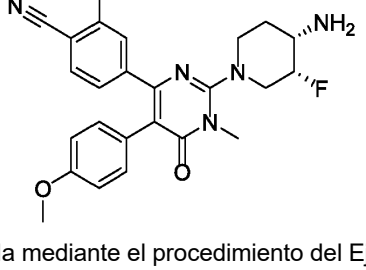
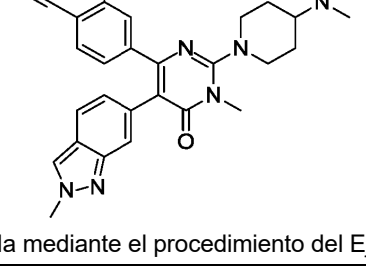
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
66	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	458	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,19-2,20 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 5H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,83-3,85 (m, 2H), 4,42 (s, 3H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).
67	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	430	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,33-2,35 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 5H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,98-4,02 (m, 2H), 6,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 5H), 7,80 (s, 1H).
68	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	490	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,89-1,97 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,69-3,71 (m, 4H), 3,86-3,94 (m, 6H), 7,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,72-7,80 (m, 2H), 7,91 (s, 1H).
69	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	420	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,99-3,06 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,10-4,15 (m, 2H), 4,46-4,52 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,0, 14,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 10,8 Hz, 1H).
70	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,78 (s, 3H), 3,07-3,10 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,47-4,52 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

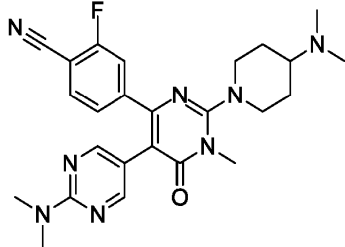
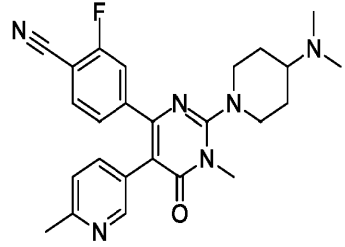
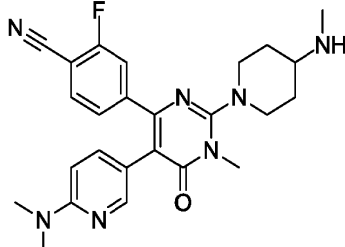
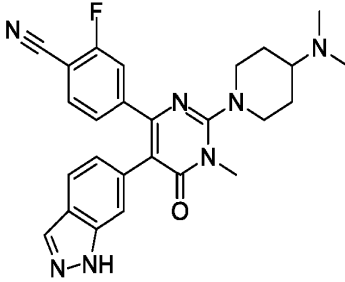
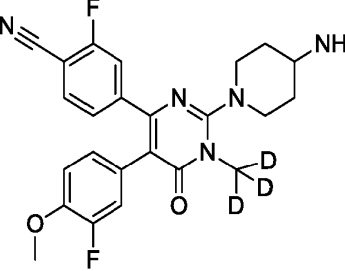
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
71	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	486	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,67-1,73 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,41-2,45 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,79-3,84 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 7,10 (dd, J = 2,0, 12,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,0, 14,4 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 8,11 (s, 1H).
72	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	486	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,50-1,63 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,67-3,71 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 1,6, 14,4 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,69 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H).
73	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 18</p>	443	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,85-1,91 (m, 2H), 2,11-2,16 (m, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,33-7,48 (m, 4H).
74	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 18</p>	456	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,53-1,56 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,62 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,04-7,35 (m, 6H).
75	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 18</p>	442	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,88-1,94 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 2H), 3,05-3,16 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,84-3,86 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 1H), 7,20-7,50 (m, 7H).

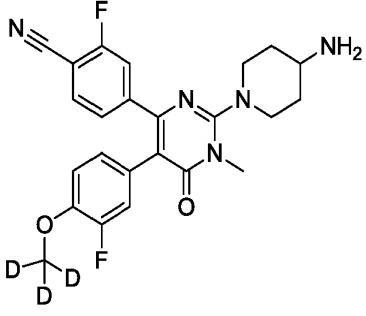
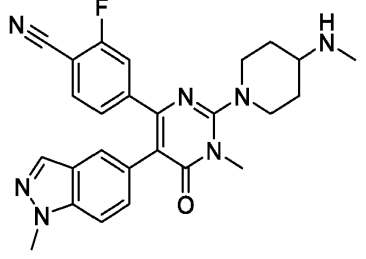
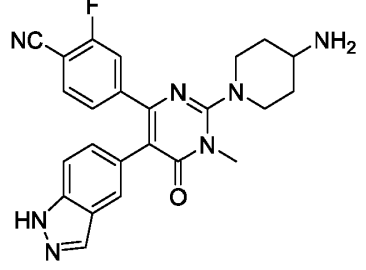
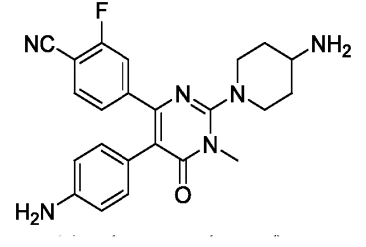
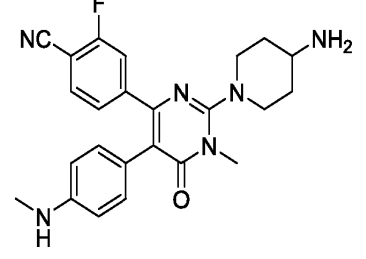
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
76	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	457	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,51-1,54 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 5H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,27 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H).
77	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	444	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,65-1,68 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,98-3,12 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H).
78	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	452	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,84-1,91 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 0,9, 8,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,5, 10,8 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H).
79	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	452	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,87-1,91 (m, 1H), 2,03-2,07 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 4H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,73-4,85 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,2, 10,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,8 Hz, 1H).
80	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	486	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,71-1,77 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,83-3,86 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 6,93 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

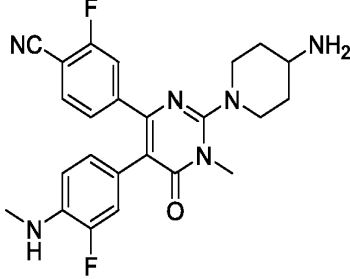
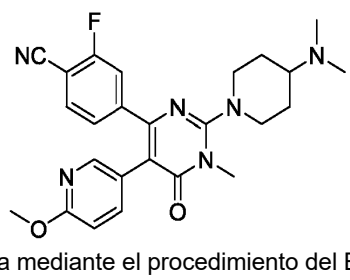
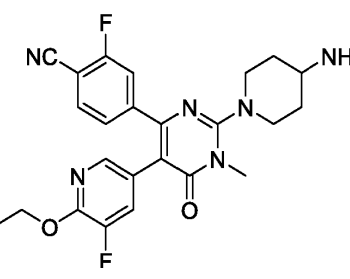
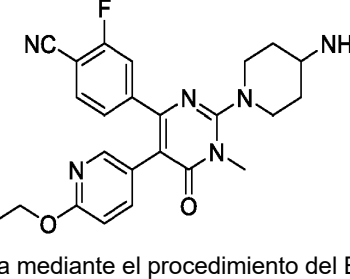
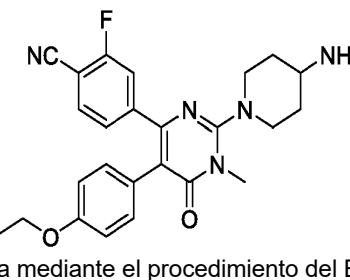
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) <i>m/z</i>	Datos del espectro de RMN
81	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	477	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,03-2,06 (m, 2H), 2,25-2,27 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,36 (s, 6H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,01-4,04 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 44 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 8,43 (s, 2H).
82	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	447	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,56-1,62 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 2H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H).
83	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	462	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,92-2,04 (m, 2H), 2,24-2,26 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,94-3,98 (m, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 80 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H).
84	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	472	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,61-1,69 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,32-2,33 (m, 1H), 2,88-2,94 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,65-3,69 (m, 2H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 10,65 (a, 1H).
85	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	455	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,88-1,92 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 5H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2 H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H).

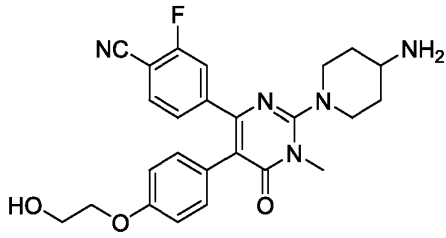
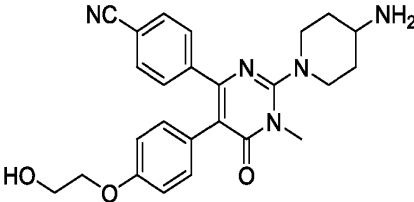
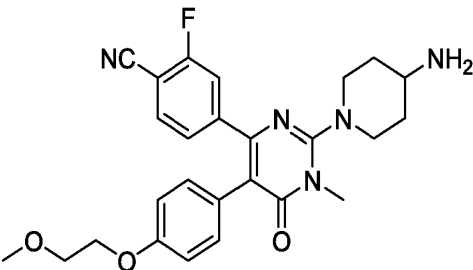
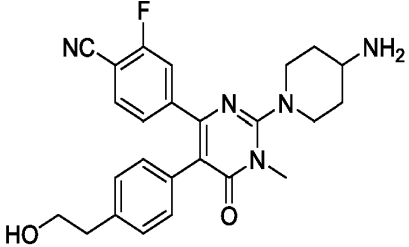
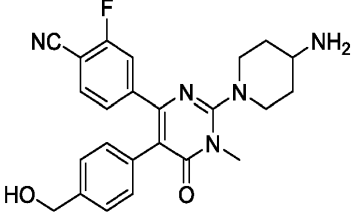
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
86	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	455	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,88-1,92 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 2H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,85-3,88 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2 H), 7,25 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H).
87	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	472	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 1,79 (s a, 2 H) 2,11 (s a, 2 H) 2,97 (s a, 2 H) 3,10-3,31 (m, 1 H) 3,46 (s a, 3 H) 3,74 (d, J=18,19 Hz, 2 H) 4,03 (s a, 3 H) 7,12 (d, J =13,39 Hz, 1 H) 7,40 - 7,61 (m, 4 H) 7,71 (s a, 1 H) 7,87 - 8,07 (m, 1 H) 9,15 (s a, 2H).
88	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	444	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ): δ ppm 1,84 (d, J =13,39 Hz, 2 H) 2,11 (d, J =13,14 Hz, 2 H) 3,05 - 3,17 (m, 2 H) 3,35-3,40 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,83 (d, J=14,40 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=10,61 Hz, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,54 (s a, 1 H).
89	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	419	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ): δ ppm 1,74 - 1,96 (m, 2 H) 2,11 (d, J =12,13 Hz, 2 H) 3,08 (c, J=11,54 Hz, 2 H) 3,38 (s a, 1 H) 3,57 (s a, 3 H) 3,71 - 3,93 (m, 2 H) 6,64 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 6,86 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,07 - 7,17 (m, 1 H) 7,18-7,30 (m, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 1 H).
90	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	433	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ): δ ppm 1,72 - 1,93 (m, 2 H) 2,09 (d, J=11,62 Hz, 2 H) 2,75 (s, 3 H) 2,99 - 3,14 (m, 2 H) 3,36 - 3,43 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 3,78 (d, J =12,38 Hz, 2 H) 6,54 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 6,89 (d, J =7,83 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 1 H) 7,48 - 7,62 (m, 1 H).

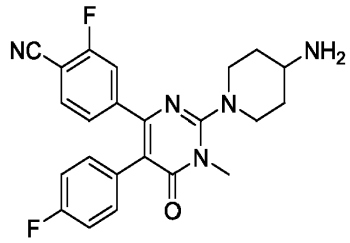
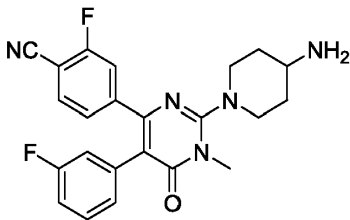
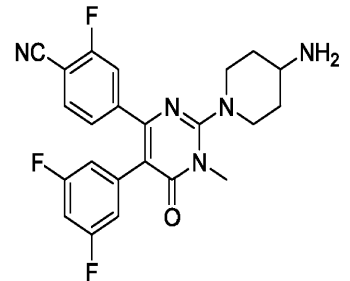
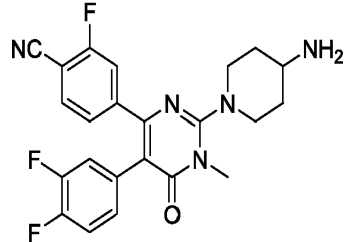
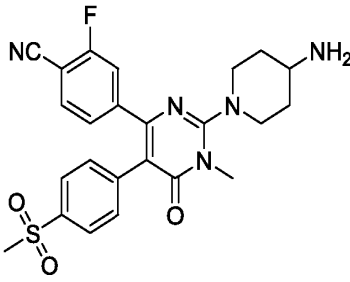
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
91	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	451	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 1,86 (d, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H) 2,12 (d, <i>J</i> =11,12 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,11 (t, <i>J</i> =12,25 Hz, 2 H) 3,40 (s a, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,84 (d, <i>J</i> =12,38 Hz, 2 H) 6,90 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H) 7,05 (t, <i>J</i> =8,46 Hz, 1 H) 7,12 (d, <i>J</i> =12,38 Hz, 1 H) 7,26 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,40 (d, <i>J</i> =10,61 Hz, 1 H) 7,60 (t, <i>J</i> =7,20 Hz, 1 H).
92	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	463	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ): δ ppm 1,71 (m, <i>J</i> =11,37 Hz, 2 H) 1,74 (s a, 1 H) 2,04 (d, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H) 2,38 (s a, 6 H) 2,96 (t, <i>J</i> =12,76 Hz, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 3,71 (d, <i>J</i> =12,88 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 6,73 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H) 7,12 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 1 H) 7,34 (d, <i>J</i> =10,11 Hz, 1 H) 7,43 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 1 H) 7,53 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,81 (s a, 1 H).
93	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	467	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 1,32 (td, <i>J</i> =7,01, 1,39 Hz, 3 H) 1,58 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 2 H) 1,92 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,08 (s a, 1 H) 3,69 (d, <i>J</i> =10,36 Hz, 2 H) 4,29 - 4,40 (m, 2 H) 6,86 (s, 1 H) 6,89 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H) 7,21 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H) 7,56 (d, <i>J</i> =1,77 Hz, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 8,33 (s, 3 H).
94	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	449	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 1,28 (td, <i>J</i> =7,01, 2,40 Hz, 3 H) 1,58 (s a, 2 H) 1,89 (s a, 2 H) 2,92 - 3,02 (m, 2 H) 3,07 (s a, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,68 (d, <i>J</i> =13,39 Hz, 2 H) 4,21 - 4,29 (m, 2 H) 6,73 (d, <i>J</i> =3,79 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,93 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 1 H) 7,20 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H) 7,54 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 8,31 (s, 3 H).
95	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 1,31 (t, <i>J</i> =6,69 Hz, 3 H) 1,73 (d, <i>J</i> =9,09 Hz, 2 H) 2,00 (d, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H) 2,99 (t, <i>J</i> =12,51 Hz, 2 H) 3,28 (s a, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,71 (d, <i>J</i> =12,38 Hz, 2 H) 3,95 - 4,06 (m, 2 H) 6,83 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 2 H) 7,01 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 2 H) 7,18 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H) 7,41 (d, <i>J</i> =10,86 Hz, 1 H) 7,61 (m, 1 H) 7,79 (t, <i>J</i> =7,83 Hz, 1 H) 8,07 (s a, 3 H).

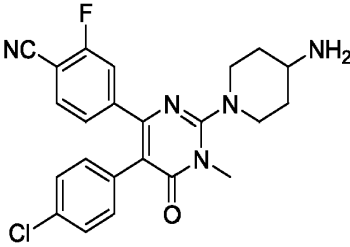
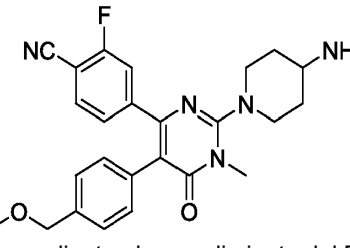
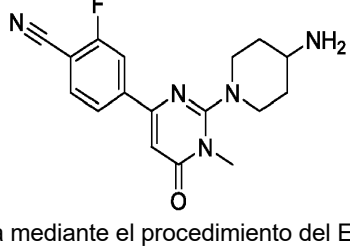
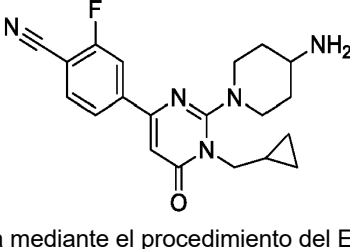
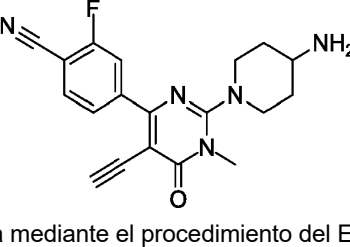
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
96	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	464	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,74 (d, <i>J</i> =10,36 Hz, 2 H) 2,00 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 2 H) 2,99 (t, <i>J</i> =12,25 Hz, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,64 (s a, 2 H) 3,71 (d, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H) 4,07 (s a, 2 H) 6,85 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2 H) 7,01 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2 H) 7,18 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H) 7,41 (d, <i>J</i> =10,36 Hz, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,79 (t, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H) 8,14 (s a, 3 H).
97	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	446	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 1,87 (d, <i>J</i> =11,12 Hz, 2 H) 2,13 (d, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H) 3,04 - 3,21 (m, 2 H) 3,38 (d, <i>J</i> =10,61 Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,77 - 3,88 (m, 4 H) 4,02 (s a, 2 H) 6,86 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 2 H) 7,04 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 2 H) 7,57 (d, <i>J</i> =7,58 Hz, 2 H).
98	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	478	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm: 1,74 (d, <i>J</i> = 11,87 Hz, 2 H) 2,00 (d, <i>J</i> = 12,38 Hz, 2 H) 2,99 (t, <i>J</i> = 12,25 Hz, 2 H) 3,28 (s a, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,44 - 3,54 (m, 2 H) 3,70 (m, 5 H) 3,90 - 4,05 (m, 2 H) 6,85 (d, <i>J</i> = 8,34 Hz, 2 H) 7,01 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 2 H) 7,18 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 1 H) 7,42 (d, <i>J</i> = 10,61 Hz, 1 H) 7,79 (t, <i>J</i> = 7,20 Hz, 1 H) 8,11 (s a, 3 H).
99	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 1,73 (d, <i>J</i> = 12,13 Hz, 2 H) 2,00 (d, <i>J</i> =12,63 Hz, 2 H) 2,64 - 2,76 (m, 2 H) 3,00 (t, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H) 3,29 (s a, 1 H) 3,43 (s a, 3 H) 3,48 (d, <i>J</i> =9,85 Hz, 2 H) 3,69 - 3,77 (m, 2 H) 7,00 (d, <i>J</i> =7,33 Hz, 2 H) 7,13 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 2 H) 7,18 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 8,06 (s a, 3 H).
100	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 1,73 (d, <i>J</i> = 12,13 Hz, 2 H) 1,94 - 2,03 (m, 2 H) 3,00 (s a, 2 H) 3,29 (s a, 1 H) 3,44 (s, 3 H) 3,48 (d, <i>J</i> = 9,60 Hz, 2 H) 3,70 (s a, 2 H) 7,06 (d, <i>J</i> = 7,33 Hz, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 3 H) 7,41 (d, <i>J</i> = 10,86 Hz, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 (s a, 3 H).

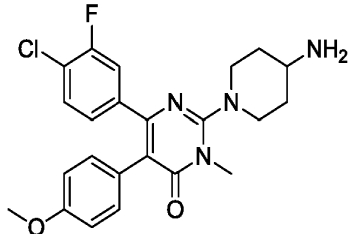
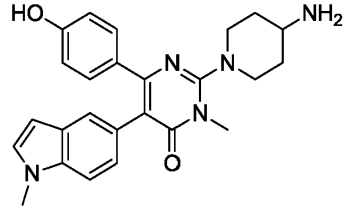
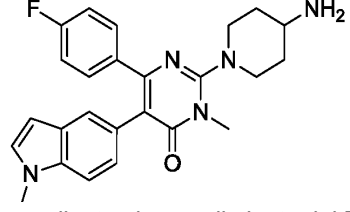
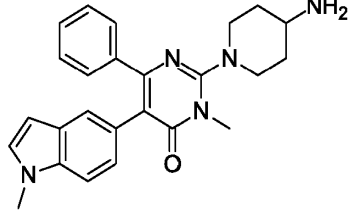
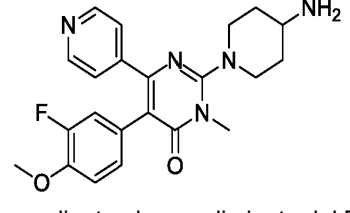
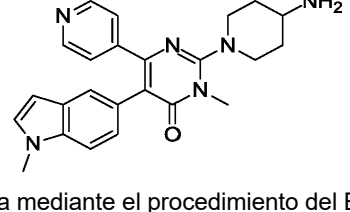
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
101	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	422	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 2,13 (d, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H) 3,10 (t, <i>J</i> =12,51 Hz, 2 H) 3,39 (d, <i>J</i> =12,13 Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,73 - 3,93 (m, 2 H) 6,99 - 7,09 (m, 2 H) 7,12 - 7,25 (m, 3 H) 7,37 (d, <i>J</i> =10,36 Hz, 1 H) 7,57 (t, <i>J</i> =6,95 Hz, 1 H).
102	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	422	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 2,13 (d, <i>J</i> =12,38 Hz, 2 H) 3,11 (t, <i>J</i> =12,63 Hz, 2 H) 3,39 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,85 (d, <i>J</i> =13,64 Hz, 2 H) 6,89 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 1 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,23 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 7,38 (d, <i>J</i> =10,36 Hz, 1 H) 7,58 (t, <i>J</i> =7,20 Hz, 1 H).
103	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	440	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 1,77 - 1,95 (m, 2 H) 2,13 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 2 H) 3,12 (t, <i>J</i> =12,76 Hz, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 3,86 (d, <i>J</i> =13,64 Hz, 2 H) 6,78 (d, <i>J</i> =6,57 Hz, 2 H) 6,89 (t, <i>J</i> =9,22 Hz, 1 H) 7,24 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1 H) 7,43 (d, <i>J</i> =10,11 Hz, 1 H) 7,62 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 1 H).
104	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	440	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 2,12 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 2 H) 3,11 (t, <i>J</i> =12,63 Hz, 2 H) 3,33 - 3,49 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,85 (d, <i>J</i> =13,64 Hz, 2 H) 6,87 (s a, 1 H) 7,11 - 7,25 (m, 3 H) 7,42 (d, <i>J</i> =10,36 Hz, 1 H) 7,60 (t, <i>J</i> =7,20 Hz, 1 H).
105	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	482	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 1,79 - 1,92 (m, 2 H) 2,12 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 2 H) 3,05 - 3,29 (m, 5 H) 3,40 (s a, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,80 - 3,94 (m, 2 H) 7,16 (d, <i>J</i> =7,58 Hz, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 3 H) 7,58 (t, <i>J</i> =7,20 Hz, 1 H) 7,87 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 2 H).

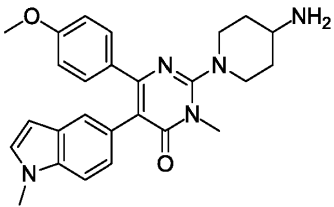
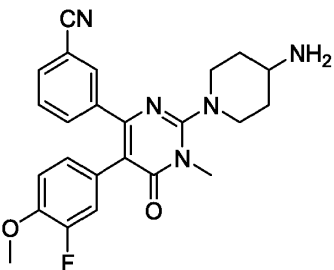
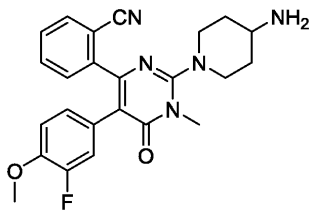
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) <i>m/z</i>	Datos del espectro de RMN
106	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	438	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ): δ ppm 1,89 (d, <i>J</i> =11,12 Hz, 2 H) 2,16 (d, <i>J</i> =10,86 Hz, 2 H) 3,05 (t, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H) 3,28 (s a, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 3,71 (d, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H) 7,04 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,10 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 2 H) 7,27 - 7,30 (m, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 2 H) 8,31 (s a, 1 H).
107	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 2,13 (d, <i>J</i> =12,13 Hz, 2 H) 3,12 (t, <i>J</i> =12,38 Hz, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,41 (s a, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,84 (d, <i>J</i> =12,63 Hz, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 7,14 (d, <i>J</i> =7,58 Hz, 2 H) 7,23 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 1 H) 7,28 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 2 H) 7,34 (d, <i>J</i> =10,61 Hz, 1 H) 7,55 (t, <i>J</i> =7,20 Hz, 1 H).
108	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 13</p>	328	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 1,62 - 1,78 (m, 2 H) 2,00 (d, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H) 3,02 (t, <i>J</i> =12,00 Hz, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 3,76 (d, <i>J</i> =12,88 Hz, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,95 (s a, 3 H) 8,01 - 8,08 (m, 1 H) 8,08 - 8,12 (m, 1 H) 8,16 (d, <i>J</i> =11,12 Hz, 1 H).
109	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 13</p>	368	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 0,37-0,39 (m, 2H), 0,60-0,65 (m, 2H), 1,29-1,32 (m, 1H), 1,59-1,64 (m, 2H), 2,10-2,14 (m, 2H), 3,07-3,14 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H), 4,92-4,95 (m, 2 H), 6,66 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 2H).
110	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 14</p>	352	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,40-1,41 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H).

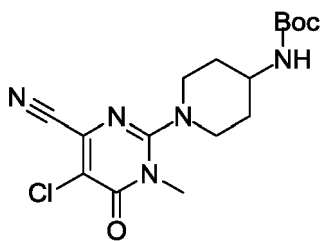
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
111	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	442	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 1,75-1,83 (m, 2H), 2,06 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 2,99 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,68-3,74 (m, 5H), 6,85 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,02-7,08 (m, 3H), 7,28-7,45 (m, 2H), 8,38-8,44 (m, 2H).
112	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	429	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): 1,09-1,17 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,79-6,97 (m, 3H), 7,13-7,27 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 2H).
113	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	431	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): 1,06-1,17 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 2,49-2,56 (m, 3H), 2,96-3,09 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,07 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,97-7,20 (m, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H).
114	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	414	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 152-1,55 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,83-3,95 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,59-3,67 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,08 (m, 4H), 8,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H).
115	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	410	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,90-2,05 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,90-3,92 (m, 2H), 6,88-6,90 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 8,79 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H).
116	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	415	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,50-1,53 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,82-3,95 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,60-3,69 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 8,17 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H).

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
117	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	444	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,62-1,68 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,71-3,74 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 6,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H).
118	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1,84-1,89 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H), 3,13 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,84-3,86 (m, 2H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 2 H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H).
119	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,70-1,74 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,95 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,23-3,24 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,84-3,86 (m, 2H), 6,68-6,70 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2 H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,40-7,59 (m, 2H), 7,77-7,80 (m, 1H), 8,34 (m, 3H).

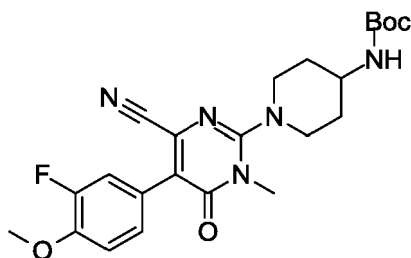
**Preparación 120A:** éster *tert*-butilico del ácido [1-(5-cloro-4-ciano-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-carbámico



5

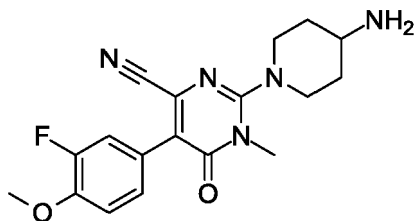
Una mezcla de N-[1-(5,6-dicloro-3-metil-4-oxo(3-hidropirimidin-2-il))(4-piperidil)](4-*tert*-butoxi)carboxamida (2,4 g, 6,38 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (388 mg, 3,32 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (740 mg, 0,64 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 130 °C durante 5 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 200 mg del producto del título (9%). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 368; Encontrado, 368. **Preparación 120B:** éster *tert*-butilico del ácido [1-[4-ciano-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il]-carbámico

10

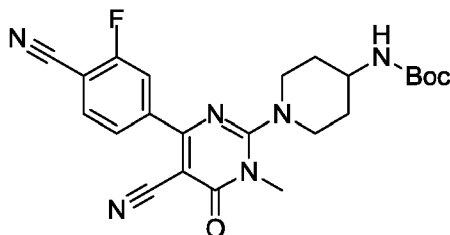


Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido [1-(5-cloro-4-ciano-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-carbámico (200 mg, 0,54 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxibencenoborónico (278 mg, 1,63 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (119 mg, 0,16 mmol), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (173 mg, 1,63 mmol) en dioxano (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> y se agitó a 145 °C en el microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 110 mg del producto deseado (45%). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 458; Encontrado, 458.

**Ejemplo 120:** 2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carbonitrilo

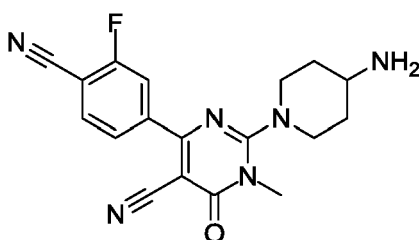


Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido {1-[4-ciano-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (100 mg, 0,23 mmol) en EA (5 ml) se añadió a una solución 5 N de HCl en EA (5 ml), se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío para dar 85 mg del producto del título en forma de la sal HCl (93%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,71-1,75 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17-2,01 (m, 2H). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 358; Encontrado, 358. **Preparación 121A:** éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-ciano-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico



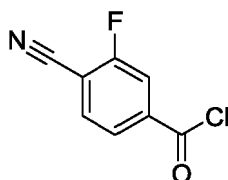
Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (460 mg, 1 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (175 mg, 1,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0,01 mmol) en DMF (5 ml) se agitó 4 h a 150 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 150 mg del producto del título en forma de un sólido de color amarillo (33%). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 453; Encontrado, 453.

**Ejemplo 121:** 2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo



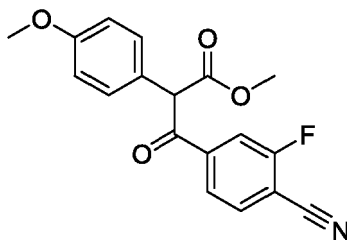
A una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido {1-[5-ciano-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (150 mg, 0,33 mmol) en EA (5 ml) se le añadió una solución 5 N de HCl en EA (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío para dar 120 mg el producto del título como sal HCl (94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,67-1,72 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 3H). [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O, 353; Encontrado, 353.

**Preparación 122A:** cloruro de 4-ciano-3-fluoro-benzoílo



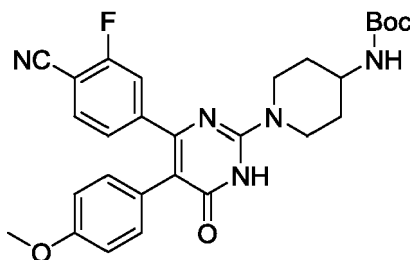
Una mezcla de ácido 4-ciano-3-fluoro-benzoico (2,0 g, 12,12 mmol) en SOCl<sub>2</sub> (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, y se retiró SOCl<sub>2</sub> al vacío para dar cloruro de 4-ciano-3-fluorobenzoílo (2,2 g, 99%). El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Preparación 122B:** éster metílico del ácido 3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico



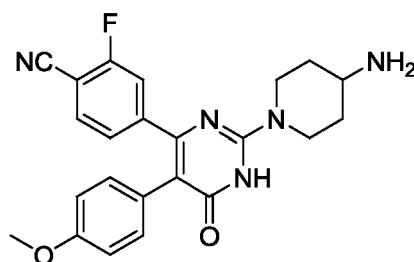
A una solución de ácido (4-metoxi-fenil)-acético (2,18 g, 12,12 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiHMDS (18,2 ml, 18,18 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de cloruro de 4-ciano-3-fluoro-benzoílo (2,2 g, 12 mmol) en THF se añadió gota a gota a -78 °C; y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a durante una noche. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso y el producto acuoso se extrajo con AE (3x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1:5, EA: PE) para dar 1,8 g (45%) del compuesto del título. [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>, 328; Encontrado, 328.

**Preparación 122C:** éster *terc*-butilico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico



Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico (1,8 g, 5,5 mmol), éster *terc*-butilico del ácido (1-carbamimidol-piperidin-4-il)-carbámico (2,6 g, 9,2 mmol), DIEA (2,4 g, 18,3 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH y los sólidos se filtraron para dar 100 mg (4%) del compuesto del título. [M+H] Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 520; Encontrado, 520.

**Ejemplo 122:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo



A una solución de éster *terc*-butilico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (50 mg, 0,096 mmol) en EA (10 ml) se añadió una solución 5 M de HCl en EA y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 18 mg (40%) del compuesto del título como la sal clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,81-1,87 (m, 2H), 2,22-2,25 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,61-4,64 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,74 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 420; Encontrado, 420.

## II. Evaluación biológica

### Ejemplo 1a: Ensayo *in vitro* de Inhibición Enzimática - LSD-1

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de la desmetilasa LSD1. Se adquirió LSD1 humana de longitud completa expresada en *E. coli* (número de registro 060341) en Active Motif (n.º de cat. 31334).

El ensayo enzimático de la actividad de la LSD1 se basa en la detección de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET, por las siglas del inglés *Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer*). Las propiedades inhibitorias de los compuestos a la LSD1 se determinaron en formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: LSD1 0,1-0,5 nM, péptido H3K4mel marcado con biotina 50 nM (Anaspec n.º de cat. 64355), FAD 2 µM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 10 mM, Brij35 al 0,005 %, TCEP 0,5 mM, BSA 0,2 mg/ml. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink estreptavidina-aloficocianina (Prozyme) y del anticuerpo anti histona H3 lisina 4 (H3K4) no modificada conjugado con Europio (PerkinElmer) en presencia de inhibidor de LSD1, tal como 1,8 mM de clorhidrato de tranilcipromina (2-PCPA) en tampón de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 12,5 nM y 0,25 nM respectivamente.

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

Se cuantificó la capacidad de los compuestos desvelados en el presente documento para inhibir la actividad de la LSD1 y se determinó el valor de CI<sub>50</sub> respectivo. En la Tabla 3 se proporcionan los valores de CI<sub>50</sub> de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento.

TABLA 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 CI <sub>50</sub> (µM)
1	4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-4-il)benzonitrilo	A
2	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
3	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
4	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 Cl <sub>50</sub> (μM)
5	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
6	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
7	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
8	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
9	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
10	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-etil-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
11	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
12	2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilaminopiperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
13	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
14	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-ciclopentiletinil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
15	ácido [2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético	A
16	2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acetamida	A
17	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-(3-hidroxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
18	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-benzofuran-5-il-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
19	2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo	A
20	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
21	2-fluoro-4-[1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
22	4-[2-(2,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
23	4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-6-oxo-5-[6-(trifluorometil) (3-piridil)] hidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
24	4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo	A
25	4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
26	4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(5-fluoro-6-metoxi(3,5,6-dihidropiridil))-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
27	4-[2-((3R)-3-aminopirrolidinil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
28	4-[2-((3 S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
29	4-[2-((3S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
30	4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidro pirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
31	4-[2-((3S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
32	4-[2-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 Cl <sub>50</sub> (μM)
33	4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(1-metil(1H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo	A
34	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
35	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
36	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
37	4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
38	4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo	A
39	ácido 4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3-hidropirimidin-5-il]benzoico	B
40	{4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorofenil}-N-metilcarboxamida	A
41	4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorobenzamida	A
42	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
43	ácido 3-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-benzoico	C
44	4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo	A
45	4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo	A
46	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
47	2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-piperazin-1-il-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
48	4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
49	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2'-dimetilamino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
50	metilamida del ácido 5-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-piridin-2-carboxílico	A
51	2-fluoro-4-{5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3 S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo	A
52	2-fluoro-4-{5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo	A
53	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
54	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-(3S)-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
55	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-piperidin-4-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
56	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-pirrolidin-3-ilmetilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
57	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
58	2-fluoro-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilaminopiperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
59	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
60	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 Cl <sub>50</sub> (μM)
61	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
62	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
63	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
64	4-[2-(3-amino-azetidín-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
65	2-fluoro-4-[1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
66	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
67	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
68	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-morfolín-4-il-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
69	4-[2-(3-aminometil-azetidín-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
70	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(3-metilaminometilazetidín-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
71	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
72	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
73	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-5-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
74	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
75	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
76	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-6-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
77	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indazol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
78	4-[2-((4R,3S)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
79	4-[2-((4S,3R)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-il)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
80	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
81	4-[2'-dimetilamino-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
82	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
83	4-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
84	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-5-(2H-indazol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
85	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-deuteratedmetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
86	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-deuteratedmetoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
87	2-fluoro-4-[1-metil-2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-5-(1-metilindazol-5-il)-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo	A
88	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1 H-indazol-5-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 Cl <sub>50</sub> (μM)
89	4-[5-(4-aminofenil)-2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
90	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-[4-(metilamino)fenil]-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
91	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[3-fluoro-4-(metilamino)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
92	4-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
93	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
94	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
95	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-etoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
96	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
97	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo	A
98	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
99	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
100	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
101	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
102	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
103	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
104	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
105	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
106	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
107	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(metoximetil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
108	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
109	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
110	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
111	2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona	B
112	2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3H-pirimidin-4-ona	D
113	2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-fluoro-fenil)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3H-pirimidin-4-ona	B
114	2-(4-amino-piperidin-1-il)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-fenil-3H-pirimidin-4-ona	D
115	2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona	C
116	2-(4-amino-piperidin-1-il)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona	B
117	2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-metoxi-fenil)-3-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-3H-pirimidin-4-ona	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 $CI_{50}$ ( $\mu$ M)
118	3-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo	D
119	2-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo	D
120	2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carbonitrilo	C
121	2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo	B
122	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-1H-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

Nota: Los datos de  $CI_{50}$  del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos:  
A:  $\leq 0,10 \mu$ M  
B:  $> 0,10 \mu$ M a  $\leq 1,0 \mu$ M  
C:  $> 1,0 \mu$ M a  $\leq 10 \mu$ M  
D:  $> 10 \mu$ M

**Ejemplo 2: Ensayo *in vitro* de Inhibición Enzimática - selectividad de MAO**

Se obtienen las proteínas monoamino oxidasas recombinantes humanas, MAO-A y MAO-B. Las MAO catalizan la desaminación oxidativa de aminas primarias, secundarias y terciarias. Para controlar las actividades enzimáticas de la MAO y/o su tasa de inhibición con uno o más inhibidores de interés, se realiza un ensayo de exploración basado en fluorescencia (inhibidor). Como sustrato se elige un compuesto no fluorescente 3-(2-aminofenil)-3-oxopropanamina (dihidrobromuro de quinuramina, Sigma Aldrich). La quinuramina es un sustrato inespecífico para las actividades de ambas MAO. Al mismo tiempo que experimenta desaminación oxidativa a través de las actividades de la MAO, la quinuramina se transforma en 4-hidroxiquinolina (4-HQ), un producto fluorescente resultante.

La actividad de monoamina oxidasa se calculó midiendo la transformación de quinuramina en 4-hidroxiquinolina. Los ensayos se realizaron en placas negras de 96 pocillos con fondo transparente (Corning) en un volumen final de 100  $\mu$ l. El tampón de ensayo consistía en HEPES 100 mM, pH 7,5. Cada experimento se realizó por triplicado dentro del mismo experimento.

Brevemente, durante 15 minutos se incubó una cantidad fija de MAO (0,25  $\mu$ g para la MAO-A y 0,5  $\mu$ g para la MAO-B) en hielo en el tampón de reacción, en ausencia y/o en presencia de diversas concentraciones de compuestos como se desvela en el presente documento (por ejemplo, de 0 a 50  $\mu$ M, dependiendo de la fuerza del inhibidor). Como control de la inhibición se utilizó tranilcipromina (Biomol International).

Después de dejar que la(s) enzima(s) interaccionase(n) con el compuesto de prueba, se añadieron de 60 a 90  $\mu$ M de quinuramina a cada reacción en el ensayo de MAO-B y MAO-A respectivamente, y la reacción se dejó durante 1 hora a 37 °C en la oscuridad. La desaminación oxidativa del sustrato se detuvo añadiendo 50  $\mu$ l de NaOH 2 N. La conversión de quinuramina en 4-hidroxiquinolina se controló mediante fluorescencia (excitación a 320 nm, emisión a 360 nm) utilizando un lector de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se utilizaron unidades arbitrarias para medir los niveles de fluorescencia producidos en ausencia y/o en presencia del compuesto de prueba.

El máximo de actividad de desaminación oxidativa se obtuvo midiendo la cantidad de 4-hidroxiquinolina formada a partir de la desaminación de quinuramina en ausencia del compuesto de prueba y se corrigió por la fluorescencia de fondo. La constante  $K_i$  ( $CI_{50}$ ) de cada inhibidor se determinó a  $V_{m\acute{a}x}/2$ . Los ejemplos de síntesis química 1-94, 101-106, 108-117 y 120-122 se probaron en el ensayo descrito anteriormente y se descubrió que tenían una  $CI_{50}$  mayor que 2 micromolar.

**Ejemplo 3: Ensayo celular de cD11b para LSD1**

Para analizar la eficacia inhibidora de la LSD1 en las células, se realizó un ensayo de citometría de flujo de CD11b. La inhibición de LSD1 induce la expresión de CD11b en células THP-1 (LMA) que se mide mediante citometría de flujo. En una placa de 24 pocillos, se sembraron células THP-1 a 100 000 células/pocillo en suero bovino fetal al 10 % que contenía medio RPMI 1640 con un volumen final de 500  $\mu$ l por pocillo. Los compuestos de prueba de LSD1 se diluyeron en serie en DMSO. Las diluciones se añadieron a cada pocillo conforme a una concentración final de DMSO al 0,2 %. Las células se incubaron a 37 grados centígrados (Celsius) en  $CO_2$  al 5 % durante 4 días. Se transfirieron 250  $\mu$ l de cada pocillo a un pocillo de una placa de fondo redondo de 96 pocillos. La placa se centrifugó a 1 200 rpm a 4 grados centígrados en una centrifuga Beckman Coulter Alegria 6KR durante 5 minutos. El medio se eliminó dejando las células en el fondo de los pocillos. Las células se lavaron en 100  $\mu$ l de HBSS (por las siglas del inglés *Hank's Balanced Salt Solution* solución, solución salina equilibrada de Hank) fría y una solución de BSA (*Bovine Serum*

- 5 *Albumin*, seroalbúmina bovina) al 2 % y se centrifugaron a 1 200 rpm a 4 grados centígrados durante 5 minutos. La solución de lavado se eliminó. Las células se resuspendieron en HBSS 100 µl y BSA al 2 % que contenía una dilución 1:15 de anticuerpo anti CD11b de ratón conjugado con APC (BD Pharmingen n.º de cat. 555751) y se incubaron en hielo durante 25 minutos. Las células se centrifugaron y lavaron dos veces en HBSS 100 µl y BSA al 2 %. Después del centrifugado final, las células se resuspendieron en HBSS 100 µl y BSA al 2 % que contenía DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) 1 µg/ml. A continuación, las células se analizaron mediante citometría de flujo en un instrumento BD FACSAria. Las células se analizaron para determinar la expresión de CD11b. El porcentaje de células que expresan CD11b a cada concentración de inhibidor, se utilizó para determinar una curva de  $CI_{50}$  de cada compuesto analizado.
- 10 En la Tabla 4 se proporcionan los valores de  $CI_{50}$  celulares de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento.

TABLA 4

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 $CI_{50}$ (µM)
1	4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-4-il)benzonitrilo	A
2	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
3	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
4	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
5	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
6	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
7	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
8	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
9	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
10	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-etil-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	B
11	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
12	2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilaminopiperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
14	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-ciclopentiletinil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
15	ácido [2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético	C
16	2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acetamida	A
18	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-benzofuran-5-il-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
20	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	B
22	4-[2-(2,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
23	4-{2-(4-aminopiperidil)-1-metil-6-oxo-5-[6-(trifluorometil) (3-piridil)] hidropirimidin-4-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
24	4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo	A
25	4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
26	4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(5-fluoro-6-metoxi(3,5,6-dihidropiridil))-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
27	4-[2-((3R)-3-aminopirrolidinil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 Cl <sub>50</sub> (μM)
29	4-[2-((3 S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
30	4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidro pirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
31	4-[2-((3S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
32	4-[2-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
33	4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(1-metil(1 H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo	A
34	4-{2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-2-fluoro-benzonitrilo	A
35	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
36	4-{2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo	A
37	4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
38	4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo	A
40	{4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorofenil}-N-metilcarboxamida	B
41	4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorobenzamida	B
42	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
44	4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo	B
45	4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo	B
46	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
47	2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-piperazin-1-il-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	B
48	4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	B
49	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2'-dimetilamino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
50	metilamida del ácido 5-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-piridin-2-carboxílico	A
51	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	B
52	2-fluoro-4-15-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	B
53	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	B
54	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-(3 S)-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
55	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-piperidin-4-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	B
56	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-pirrolidin-3-ilmetilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
57	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
58	2-fluoro-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 Cl <sub>50</sub> (μM)
59	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
60	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
61	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
62	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
63	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
64	4-[2-(3-amino-azetidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
65	2-fluoro-4-[1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
66	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
67	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
68	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
69	4-[2-(3-aminometil-azetidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
70	2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(3-metilaminometilazetidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
71	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
72	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
73	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-5-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
74	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
75	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
76	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-6-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
77	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indazol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
78	4-[2-((4R,3S)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
79	4-[2-((4S,3R)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
80	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
81	4-[2'-dimetilamino-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
82	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
83	4-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
84	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-5-(2H-indazol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
85	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-deuteratedmetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
86	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-deuteratedmetoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 $Cl_{50}$ ( $\mu M$ )
87	2-fluoro-4-[1-metil-2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-5-(1-metilindazol-5-il)-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo	A
88	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1H-indazol-5-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
89	4-[5-(4-aminofenil)-2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
90	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-[4-(metilamino)fenil]-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
91	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[3-fluoro-4-(metilamino)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
92	4-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
93	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
94	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
95	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-etoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
96	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
97	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo	A
98	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
99	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
100	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
101	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
102	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
103	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
104	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
105	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
106	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
107	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(metoximetil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
108	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	B
110	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
111	2-(4-amino-piperidin-1-il)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona	B
122	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-1H-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

Nota: Los datos de  $Cl_{50}$  del ensayo celular se designan dentro de los siguientes intervalos:

A:  $\leq 0,10 \mu M$

B:  $> 0,10 \mu M$  a  $\leq 1,0 \mu M$

C:  $> 1,0 \mu M$  a  $\leq 10 \mu M$

D:  $> 10 \mu M$

#### Ejemplo 4: Ensayo de proliferación con la línea celular Kasumi-1 de LMA (ensayo celular con MTS)

Ensayo celular colorimétrico para evaluar la capacidad de los inhibidores de molécula pequeña de LSD-1 para afectar

a la proliferación de la línea celular de cáncer Kasumi-1 de LMA establecida.

#### Generalidades del ensayo

- 5 Se ha demostrado que la proteína LSD-1 desempeña un papel clave en la biología de varios tipos de cáncer, incluidos el CMP (carcinoma microcítico de pulmón) y la LLM (leucemia mieloide aguda). Para demostrar la inhibición de moléculas pequeñas de LSD-1 como un posible tratamiento contra el cáncer, se implementó un ensayo para medir el grado de inhibición proliferativa en una línea celular de cáncer de LMA establecida.

#### 10 Principio del ensayo

Este ensayo celular con MTS es un ensayo colorimétrico de 7 días basado en placa, que cuantifica la cantidad de NADH recién generado en presencia y ausencia del compuesto de prueba. Estos niveles de NADH se utilizan como una medida indirecta de cuantificación de la proliferación de células cancerosas.

#### 15 Método de ensayo

La línea celular de cáncer Kasumi-1 establecida, con una mutación p53 confirmada, se adquirió en la colección americana de cultivos tipo (ATCC, *American Type Culture Collection*) y se traspasó de manera habitual según los protocolos publicados por la ATCC. Para el ensayo habitual, estas células se sembraron a una densidad de 20 000 células por placa de 96 pocillos. Veinticuatro (24) horas después de sembrar en placa, las células recibieron una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con intervalos de concentración final de 100  $\mu$ M a 2,0 nM. Las células se incubaron en presencia del compuesto durante 168 horas a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5 %. Al final de este período de incubación del compuesto, se eliminaron 80  $\mu$ l de medio y se añadieron 20  $\mu$ l de solución de ensayo de proliferación celular no radiactiva CellTiter 96® AQueous (Promega). Las células se incubaron hasta que la DO490 obtuvo un valor >0,6. Los valores de Cl<sub>50</sub> se calcularon utilizando el paquete informático *IDES XLfit* e incluyeron los valores de DO490 sustraídos del fondo y la normalización a controles de DMSO.

30 En la Tabla 5 se proporcionan los valores de Cl<sub>50</sub> celulares de Kasumi-1 de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento.

**TABLA 5**

Ejemplo de síntesis química	Nombre	Kasumi-1 Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-4-il)benzonitrilo	A
3	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
4	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	B
5	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
6	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
7	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
8	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
9	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
24	4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo	A
34	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
35	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
36	4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
65	2-fluoro-4-[1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo	A
66	4-[2-[1,4]diazepan-1-il-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	Kasumi-1 CI <sub>50</sub> (μM)
71	4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
88	4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1H-indazol-5-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

**Ejemplo 5: Estudio Xenográfico *in Vivo* - Xenografía de MCF-7**

- 5 Por vía subcutánea, se implantaron microesferas de liberación prolongada que contenían 0,72 mg de 17-β estradiol a ratones nu/nu. Se cultivaron células MCF-7 en RPMI que contenía FBS al 10 % con CO<sub>2</sub> al 5 % y a 37 °C. Las células se centrifugaron y se resuspendieron en RPMI (sin suero) al 50 % y Matrigel al 50 % a 1x10<sup>7</sup> células/ml. Las células MCF-7 se inyectaron por vía subcutánea (100 μl/animal) en el costado derecho 2-3 días después de la implantación de las microesferas y el volumen tumoral (longitud x anchura<sup>2</sup>/2) se controló cada dos semanas. Cuando los tumores
- 10 alcanzaron un volumen promedio de ~ 200 mm<sup>3</sup> los animales se asignaron al azar y se inició el tratamiento. Los animales se trataron con vehículo o con compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen tumoral y el peso corporal se controlaron cada dos semanas durante todo el estudio. Al finalizar el período de tratamiento, se tomaron muestras de plasma y tumores para realizar los análisis farmacocinético y farmacodinámico, respectivamente.

**Ejemplo 6: Estudio Xenográfico *in Vivo* - Xenografía de LNCaP**

- Células LNCaP con una atenuación génica (*knockdown*) estable de LSD1 (células shLSD1) o células de control (tales como las células shNTC), se inocularon en el costado dorsal de ratones lampiños mediante inyección subcutánea (tal como 3 x 10<sup>6</sup> células en 100 μl de RPMI 1640/BD Matrigel al 50 %). El peso y el tamaño tumoral del ratón se midieron una vez por semana y el volumen tumoral se calculó utilizando la fórmula (7i/6) (LxA), donde L = longitud del tumor y
- 20 A = anchura del tumor. Se realizó una prueba de la t de dos muestras para determinar las diferencias estadísticas en el volumen tumoral medio entre los dos grupos.

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

- Células LNCaP shLSD1 o células de control, se inyectaron en ratones lampiños como se ha indicado anteriormente. Después de tres semanas, los ratones se trataron con 2,6 μg de mitomicina C (concentración final prevista de 1 μM suponiendo una biodisponibilidad del 40 %), olaparib (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/kg a 25 mg/kg) o
- 35 vehículo, por vía intraperitoneal, una vez al día durante tres semanas. En otros ejemplos, se inyectaron células LNCaP no modificadas a ratones lampiños como se ha indicado anteriormente.

- Después de tres semanas, los ratones se trataron con los compuestos de prueba, o vehículo como se ha indicado anteriormente, y MMC u olaparib. El tratamiento continuó durante tres semanas, tiempo durante el cual se midió el
- 40 peso y el volumen tumoral del ratón como se ha indicado anteriormente.

Una disminución del volumen tumoral en comparación con el control en ratones que recibieron inyección de células shLSD1, indica que la inhibición de LSD1 disminuye el crecimiento tumoral *in vivo*.

- Asimismo, una disminución del volumen tumoral en comparación con el control en ratones que recibieron inyección de células LNCaP y tratados con un compuesto desvelado en el presente documento, indica que la inhibición de LSD1 disminuye el crecimiento tumoral *in vivo*. Por último, una disminución del volumen tumoral en ratones que recibieron inyección de células LNCaP y tratados con un compuesto desvelado en el presente documento y olaparib en comparación con ratones tratados solo con un compuesto desvelado en el presente documento, indica que la inhibición
- 45 de LSD1 y la inhibición de PARP disminuye el crecimiento tumoral *in vivo*.

- Para comprobar la inhibición de LSD1, se examinó tejido de xenoinjerto extraído. Esto se evaluó mediante transferencias de Western para examinar los niveles globales de las marcas de histonas 2MK4 y 2MK9, la expresión de genes FA/BRCA, la ubiquitinación de FANCD2 y los niveles de proteína LSD1 en los casos de células shLSD1.
- 55 Una disminución de uno o más de estos parámetros indica la inhibición eficaz de LSD1. Adicionalmente, los efectos sobre la restauración de daños en el ADN se evaluaron mediante tinción de focos de H2AX.

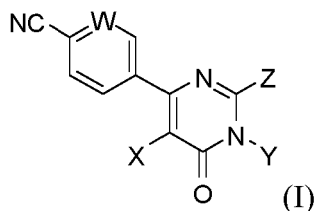
**III. Preparación de formas farmacéuticas de dosificación**

**Ejemplo 1:** Comprimido oral

5 Se preparó un comprimido mezclando un 48 % en peso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un 45 % en peso de celulosa microcristalina, un 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida y un 2 % en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se prepararon mediante compresión directa. El peso total de los comprimidos preparados mediante compresión se mantuvo a 250-500 mg.

## REIVINDICACIONES

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



en la que,

W es N, C-H o C-F;

X es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; Y es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido;

Z es un grupo opcionalmente sustituido elegido entre alquilo, carbociclilo, heterociclilo unido a C, heterociclilo unido a N, heterocicilalquilo, heterocicilalquenilo, -O-heterociclilo, -N(R)-heterociclilo, -O-heterocicilalquilo, -N(R)-heterocicilalquilo, -N(R)(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>2</sub>, -O(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>2</sub>; y R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es C-H o en donde W es C-F.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquino alquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el heteroarilo opcionalmente sustituido se elige entre piridinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o indazolilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z se selecciona entre el grupo que consiste en -O-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -N(H)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -N(Me)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo unido a N opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, o

en donde el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquilen C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido, o

en donde el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R<sup>c</sup>-heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde el heterociclilo unido a N opcionalmente sustituido es un heterociclilo unido a N de 4, 5, 6 o 7 miembros, o

en donde el heterociclilo unido a N opcionalmente sustituido es un heterociclilo unido a N de 6 miembros o

en donde el heterociclilo unido a N opcionalmente sustituido es una piperidina opcionalmente sustituida.

9. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la piperidina opcionalmente sustituida es 4-aminopiperidina.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo

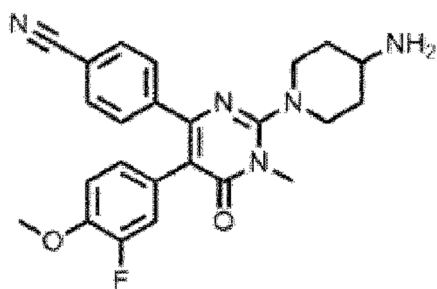
opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 5 en donde el alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, o  
 en donde el alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido, o  
 en donde el alquilo opcionalmente sustituido es un grupo metilo.

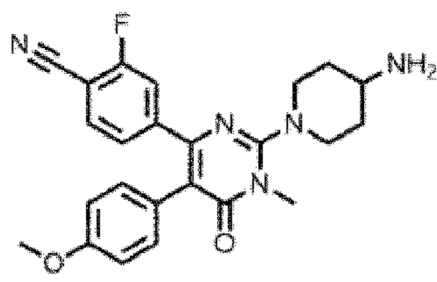
10 12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una cualquiera de las siguientes estructuras de:

(i)



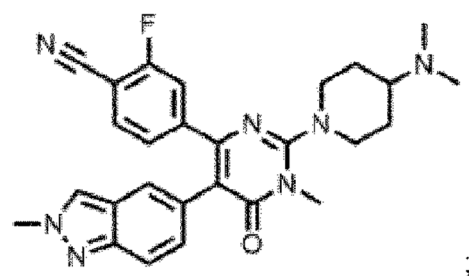
15

(ii)



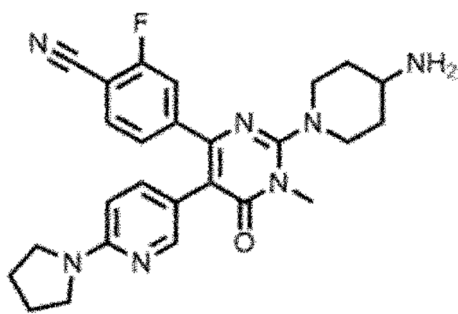
20

(iii)

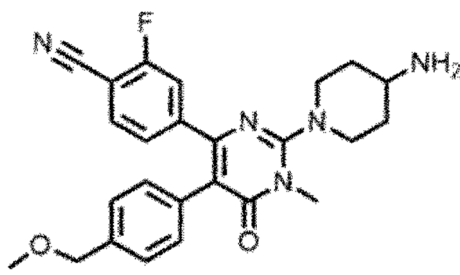


25

(iv)

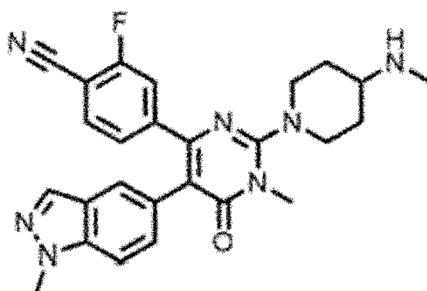


(v)



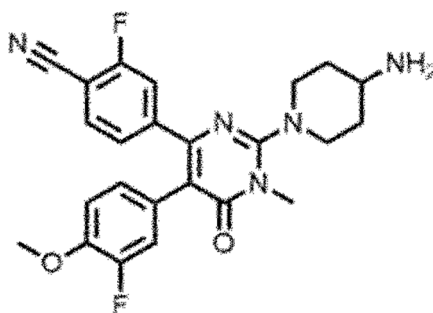
5

o  
(vi)



10

13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura de:



15

14. Un compuesto, de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una cualquiera de las siguientes estructuras de:

20

- 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-4-il)benzonitrilo
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo

- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-etil-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 5 2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-ciclopentiletinil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 10 ácido [2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético  
 2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acetamida  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-(3-hidroxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-benzofuran-5-il-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo  
 15 4-[2-(4-aminopiperidil)-5-il)-5-cloro-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 2-fluoro-4-[1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 4-[2-(2,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 4-{2-(4-aminopiperidil)-1-metil-6-oxo-5-[6-(trifluorometil)(3-piridil)] hidropirimidin-4-il}-1,2-fluorobencenocarbonitrilo  
 20 4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo  
 4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo  
 4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(5-fluoro-6-metoxi(3-5,6-dihidropiridil))-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo  
 4-[2-((3R)-3-aminopirrolidinil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo  
 25 4-[2-((3S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 4-[2-((3S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 30 4-[2-((3R)-3-aminopiperidil)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidro pirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo  
 4-[2-((3S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(1-metil(1H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo  
 35 4-{2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 4-{2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 40 4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-5-(2-metil(2H-indazol-5-il))-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo  
 4-[2-(4-aminopiperidil)-5-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]bencenocarbonitrilo  
 ácido 4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3-hidropirimidin-5-il]benzoico  
 {4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorofenil}-N-metilcarboxamida  
 4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorobenzamida  
 45 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 ácido 3-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-benzoico  
 4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 50 4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-piperazin-1-il-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 55 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2'-dimetilamino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 metilamida del ácido 5-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-piridin-2-carboxílico  
 2-fluoro-4-{5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3S)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo  
 60 2-fluoro-4-{5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-benzonitrilo  
 2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-(3S)-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 65 2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-piperidin-4-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
 2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo

- 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
2-fluoro-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
- 5 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 10 4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(3-amino-azetidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
2-fluoro-4-[1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
- 15 4-[2-[1,4]diazepan-1-il-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 20 4-[2-(3-aminometil-azetidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
2-fluoro-4-[5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(3-metilaminometil-azetidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo  
4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 25 4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-5-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-indol-6-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indazol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 30 4-[2-((4R,3S)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-((4S,3R)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 35 4-[2'-dimetilamino-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 40 4-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-5-(2H-indazol-6-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-deuteratedmetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 45 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-deuteratedmetoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
2-fluoro-4-[1-metil-2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-5-(1-metilindazol-5-il)-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1H-indazol-5-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[5-(4-aminofenil)-2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 50 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-[4-(metilamino)fenil]-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[3-fluoro-4-(metilamino)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-etoxifenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 55 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]benzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-metoxi-etoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 60 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 65 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(metoximetil)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo  
 5 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-metoxifenil)-6-oxo-1H-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura de:

10 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo.

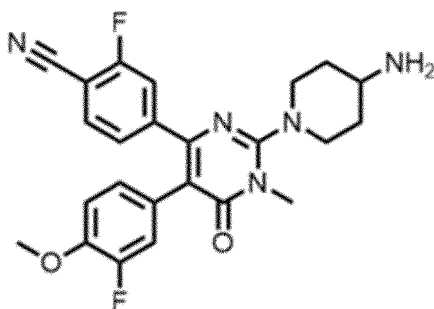
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 17. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso como un medicamento.

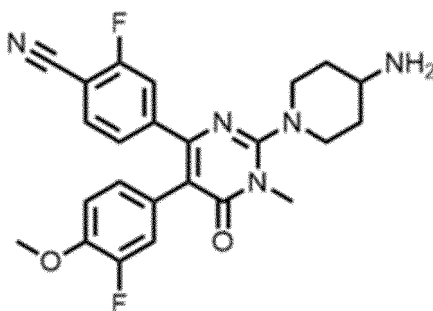
18. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 16, para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer.

19. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 18, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer de próstata y cáncer de mama.

20. Un compuesto de Fórmula (I), según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



21. Un compuesto de Fórmula (I), según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



22. Un compuesto de Fórmula (I), según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer de mama, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:

