



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



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

⑮ Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/22 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2015 PCT/US2015/028635**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15168466**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2015 E 15785884 (6)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.11.2021 EP 3137169**

⑭ Título: **Inhibidores de la desmetilasa 1 específica de lisina**

⑩ Prioridad:

01.05.2014 US 201461987354 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2022

⑬ Titular/es:

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

⑭ Inventor/es:

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

⑭ 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.

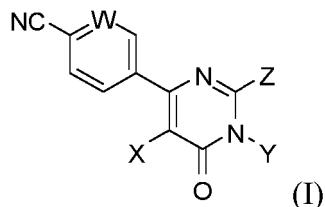
10 **Antecedentes**

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 fosfotidilinositol (PI) 3-cinasa y a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores.

15 **Breve sumario 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 20 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 25 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.

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



en donde,

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

X es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbocicliclalquinilo 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, carbociclico, heterociclico unido a C, heterociclico unido a N, heterocicliclalquilo, heterocicliclalquenilo, -O-heterociclico, -N(R)-heterociclico, -O-heterocicliclalquilo, -N(R)-heterocicliclalquilo, -N(R)(alquilen C₁-C₄)-NR₂, -O(alquilen C₁-C₄)-NR₂ y R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

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 relacionados, 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 $=\text{N}-\text{H}$.
- "Oximo" se refiere al radical $=\text{N}-\text{OH}$.
- "Hidrazino" se refiere al radical $=\text{N}-\text{NH}_2$.
- "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 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, trimetilsilanilo, $-\text{OR}^a$, SR^a , $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)}_2$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{C(O)N(R}^a\text{)}_2$, $-\text{N(R}^a\text{)C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)-N(R}^a\text{)}_2$, $-\text{N(R}^a\text{)C(O)R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)S(O)R}^a$ (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 $-\text{S(O)N(R}^a\text{)}_2$ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).
- "Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-\text{O-}\text{alquilo}$, 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 átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 5 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 10 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, 15 un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, 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)R^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido 20 con halógeno, hidroxi, 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 25 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, 30 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)R^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido 35 con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).

40 "Alquieno" o "cadena de alquieno" 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 alquieno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace

45 sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquieno al resto de la molécula y al grupo radical son a través de un carbono en la cadena de alquieno o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquieno comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquieno C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquieno comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquieno C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquieno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquieno C₁-C₄). En otras 50 realizaciones, un alquieno comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquieno C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquieno comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquieno C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquieno comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquieno C₁). En otras realizaciones, un alquieno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquieno C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquieno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquieno C₂-C₅). En otras realizaciones, un 55 alquieno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquieno C₃-C₅). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquieno 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)R^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (en 60 donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido 65 con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).

con halógeno, hidroxi, 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

- 5 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 C₂-C₈). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₄).
 10 En otras realizaciones, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₃). En otras realizaciones, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquinileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₃-C₅). 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, nitró, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -
 15 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)R^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)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).

"Arilo" 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

- 30 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 arilo 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 "arilo" o el prefijo "ar-" (por ejemplo, en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitró, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclolalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclolalquilo 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^cC(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)R^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)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquieno o alquinieno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquieno o alquinieno 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^c-arilo en donde R^c es una cadena de alquieno como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno. La parte de la cadena de alquieno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquieno. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

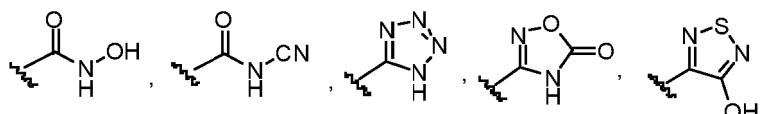
- 55 "Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula -R^d-arilo en donde R^d es una cadena de alquinieno como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinieno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquinieno.

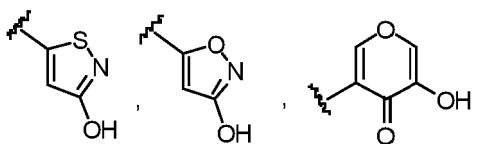
- 60 "Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula -R^e-arilo, en donde R^e es una cadena de alquinieno como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinieno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se

ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.

- 5 "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.
- 10 "Carbociclico" 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 carbociclico comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclico comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclico está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclico 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 carbociclico completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclico insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales de carbociclico policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclico" pretende incluir radicales carbociclico 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, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo 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)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, 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.
- 40 "Carbociclicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R^c-carbociclico en donde R^c es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente. La cadena de alquileno y el radical carbociclico están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.
- 45 "Carbociclicilalquinilo" se refiere a un radical de fórmula -R^c-carbociclico en donde R^c es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente. La cadena de alquinileno y el radical carbociclico están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.
- 50 "Carbiciclicilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-carbociclico en donde R^c es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente. La cadena de alquileno y el radical carbociclico están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

55 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 "Heterociclico" 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 heterociclico es un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye opcionalmente sistemas de anillos condensados o en puente. Los heteroátomos del radical heterociclico están eventualmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclico está parcial o totalmente saturado. El heterociclico está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de tales radicales heterociclico incluyen dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, 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 "heterociclico" pretende incluir radicales heterociclico como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclicalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-Rc-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)R^a$ (en donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)R^a$ (en donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)OR^a$ (en donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)N(R^a)_2$ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquieno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquieno 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.
- 40 "N-heterociclico" o "heterociclico unido a N" se refiere a un radical heterociclico como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclico al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclico. Un radical N-heterociclico está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclico. Los ejemplos de tales radicales N-heterociclico incluyen 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.
- 45 "C-heterociclico" o "heterociclico unido a C" se refiere a un radical heterociclico como se ha definido anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y en el que el punto de unión del radical heterociclico al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclico. Un radical C-heterociclico está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclico. Los ejemplos de dichos radicales C-heterociclico incluyen 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo.
- 50 "Heterociclicalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -heterociclico en donde R^c es una cadena de alquieno como se ha definido anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquieno del radical heterociclicalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquieno. La parte de heterociclico del radical heterociclicalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclico.
- 55 "Heterociclicalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heterociclico en donde R^c es una cadena de alquieno como se ha definido anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que

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

- 5 "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 π 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-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-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, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo 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^cC(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)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquíleno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquíleno 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.
- 50 "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.
- 55 "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.
- 60 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula —R^c-heteroarilo, en donde R^c es una cadena de alquíleno 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.
- 65 La cadena de alquíleno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

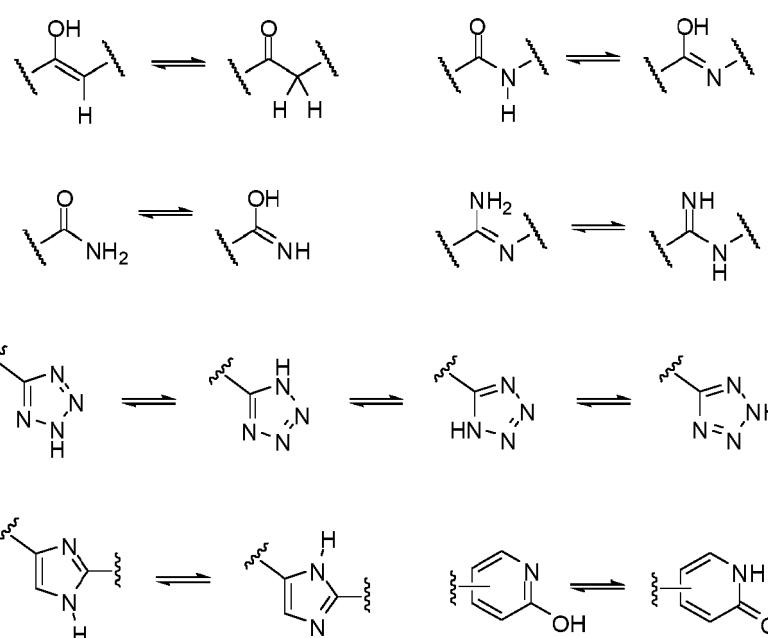
"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula —O-R^c-heteroarilo, en donde R^c es una cadena de alquíleno como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que

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

10 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

15 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 *ortho*-, *meta*- y *para*-isómeros alrededor de un anillo de benceno.

20 25 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:



30 35 "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.

40 45 "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 alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanoícos, 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, pirosulfatos, 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 5 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 10 familiarizado un experto en la técnica.

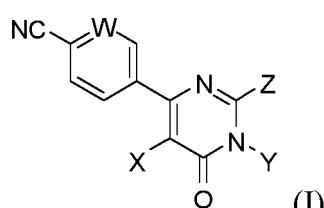
"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases 15 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, 20 isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina. Véase Berge *et al.*, anteriormente citado.

25 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 30 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 35 se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

35 **Compuestos derivados heterocíclicos sustituidos**

En el presente documento se describen compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que son inhibidores de 40 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,



45 en donde,
 W es N, C-H o C-F;
 50 X es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclicalquinilo 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, carbociclico, heterociclico unido a C, heterociclico unido 55 a N, heterociclicalquilo, heterociclicalquenilo, -O-heterociclico, -N(R)-heterociclico, -O-heterociclicalquilo, -N(R)-heterociclicalquilo, -N(R)(alquilen C₁-C₄)-NR₂, -O(alquilen C₁-C₄)-NR₂ y R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

en donde,

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

X es hidrógeno, halógeno, alquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquinilo 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-heterociclico, -O-heterocicilalquilo, -N(H)-heterocicilalquilo o -N(Me)-heterocicilalquilo.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en 10 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.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en 15 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 carbocicilalquinilo 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.

25 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 35 donde Y es un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un alquilo C₁ 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 45 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -O-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(H)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(Me)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido.

50 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -O-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el R^c es una cadena de alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -O-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el R^c es una cadena de alquíleno C₁ opcionalmente sustituido.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en 55 donde Z es un -O-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el heterociclico es un heterociclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

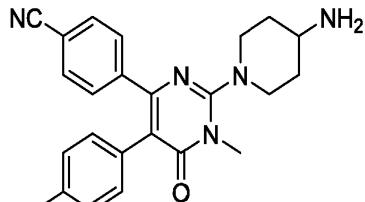
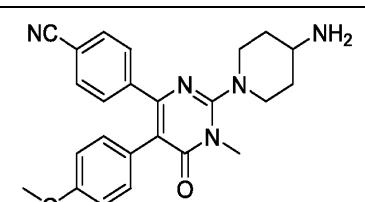
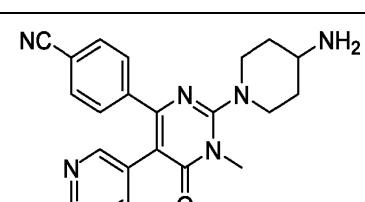
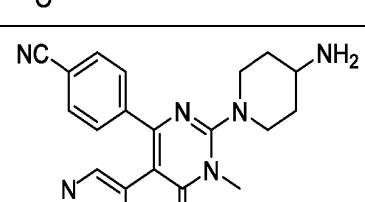
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en 60 donde Z es un -N(H)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el R^c es una cadena de alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(H)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el R^c es una cadena de alquíleno C₁ 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)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-

heterociclico y el heterociclico es un heterociclico 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)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el R^c es una cadena de alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un -N(Me)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el R^c es una cadena de alquíleno C₁ 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)-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocicilalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el heterociclico es un heterociclico 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-heterociclico opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un N-heterociclico 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-heterociclico 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.
- 20 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-yl)-1-methyl-6-oxo-5-phenyl-1,6-dihdropyrimidin-4-yl)benzonitrile
2		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]benzonitrile
3		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(6-methoxy-3-pyridyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]benzonitrile
4		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-5-(3-pyridyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]benzonitrile

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
5		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-benzonitrile
6		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
7		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
8		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
9		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
10		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(6-ethylpyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihdropyrimidin-4-yl]-benzonitrile

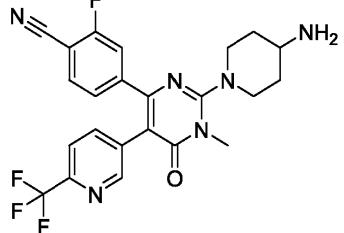
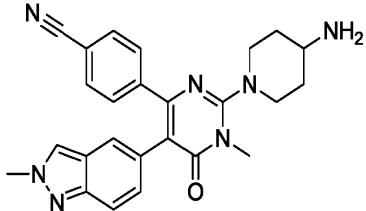
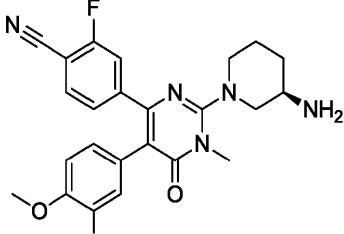
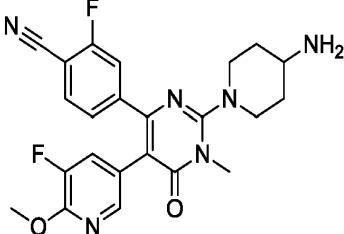
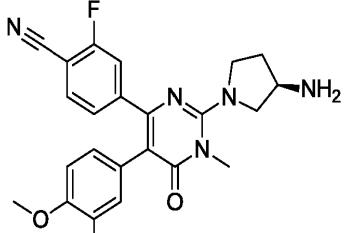
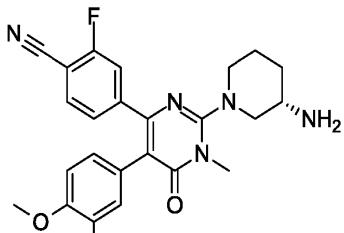
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
11		2-fluoro-4-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-benzonitrile
12		2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-benzonitrile
13		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
14		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-cyclopentylethynyl-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
15		ácido [2-(4-amino-piperidin-1-yl)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-6H-pirimidin-1-yl]-acético
16		2-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-6H-pirimidin-1-yl]-acetamida

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
17		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(3-hydroxipropyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluoro-benzonitrile
18		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-benzofuran-5-yl-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
19		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-4-(4-ciano-3-fluorofenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihdropirimidin-5-carbonitrile
20		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-chloro-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
21		2-fluoro-4-[1-methyl-2-(4-methylaminopiperidin-1-yl)-5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-benzonitrile
22		4-[2-(2,8-diaza-espriolo[4,5]dec-8-yl)-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile

(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]-bencenocarbonitrilo
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-metoxifenil)-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-metoxifenil)-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-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidro-pirimidin-4-il}-2-fluorobenzonitrile

(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-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
36		4-{2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il]-1,6-dihidropirimidin-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-hidropirimidin-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-dihidropirimidin-4-il}-benzonitrilo
45		4-{5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-[(3R)-(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-1,6-dihidropirimidin-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-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
47		2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-2-piperazin-1-il-1,6-dihidropirimidin-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-dihidropirimidin-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-methoxy-phenyl)-1-methyl-6-oxo-2-[(3S)-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-benzonitrile
52		2-fluoro-4-[5-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-6-oxo-2-[(3R)-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-benzonitrile
53		2-fluoro-4-[5-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-6-oxo-2-(piperidin-4-ylamino)-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-benzonitrile
54		2-fluoro-4-[5-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-2-(methyl-(3S)-pyrrolidin-3-ylmethylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-benzonitrile
55		2-fluoro-4-[5-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-2-(methylpiperidin-4-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-benzonitrile
56		2-fluoro-4-[5-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-2-(methylpyrrolidin-3-ylmethylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-benzonitrile

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
57		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-dimethylamino-pyridin-3-il)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrile
58		2-fluoro-4-[5-(6-methoxy-pyridin-3-il)-1-methyl-2-(4-methylamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-il]-benzonitrile
59		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-dimethylamino-phenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrile
60		4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-methyl-6-oxo-5-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,6-dihydro-pyrimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrile
61		4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-methoxypyridin-3-il)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihdropyrimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrile
62		4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-methoxypyridin-3-il)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihdropyrimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrile

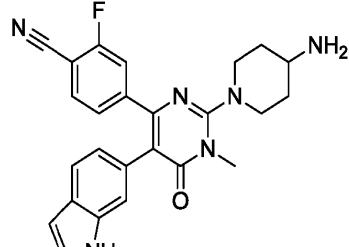
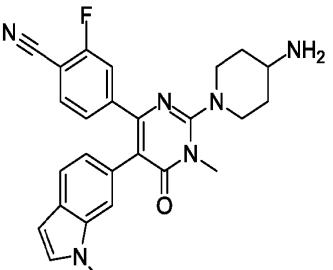
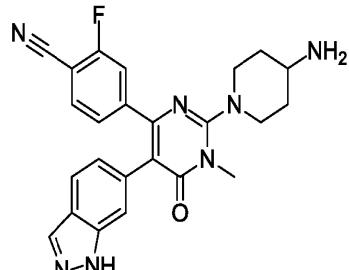
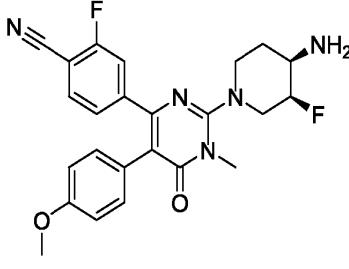
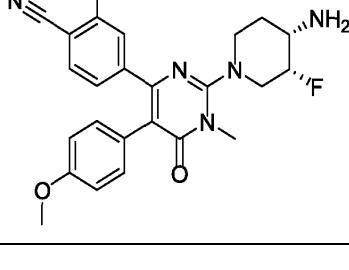
(continuación)

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-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
64		4-[2-(3-amino-azetidin-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-dihidropirimidin-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-dihidropirimidin-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-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
69		4-[2-(3-aminometil-azetidin-1-il)-5-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
70		2-fluoro-4-[5-(4-metoxifenil)-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-(1H-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-dihidropirimidin-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-dihidropirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

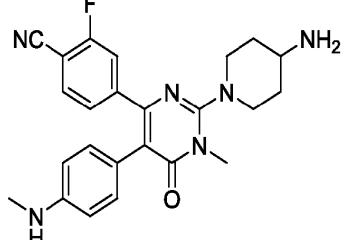
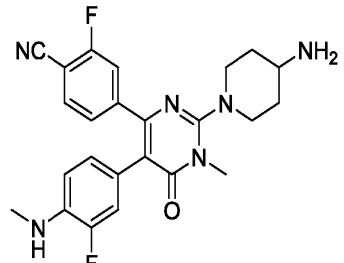
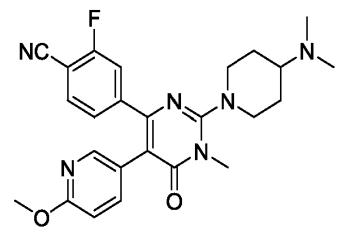
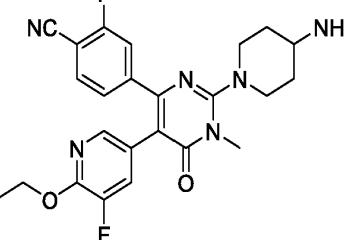
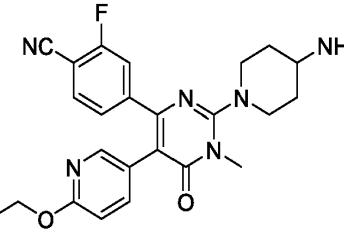
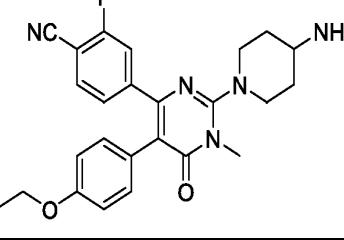
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
80		4-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-methyl-5-(2-methyl-2H-indazol-6-yl)-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
81		4-[2'-dimethylamino-2-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-[5,5']bipirimidinyl-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
82		4-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-methyl-5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
83		4-[5-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-1-methyl-2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
84		4-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-5-(2H-indazol-6-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
85		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-1-deuteratedmethyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
86		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(3-fluoro-4-deuteratedmethoxy-phenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
87		2-fluoro-4-[1-methyl-2-[4-(methylamino)piperidin-1-yl]-5-(1-methylindazol-5-yl)-6-oxopirimidin-4-yl]benzonitrile
88		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(1H-indazol-5-yl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
89		4-[5-(4-aminophenyl)-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
90		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-5-[4-(methylamino)phenyl]-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
91		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-[3-fluoro-4-(methylamino)phenyl]-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
92		4-[2-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-5-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
93		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(6-ethoxy-5-fluoropyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
94		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(6-ethoxypyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
95		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(4-ethoxyphenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
96		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
97		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]benzonitrile
98		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
99		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
100		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
101		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile

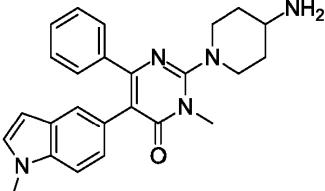
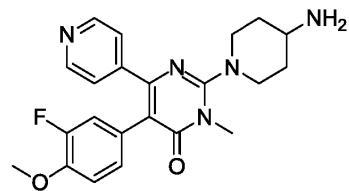
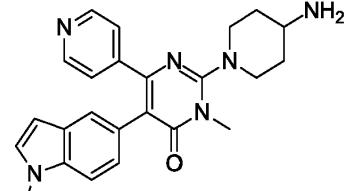
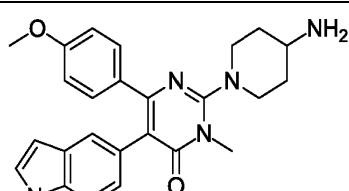
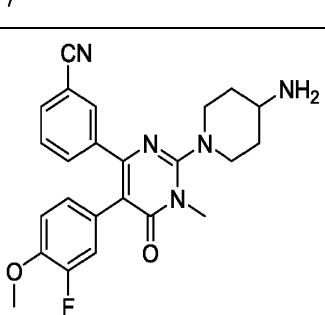
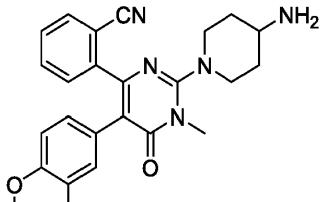
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
102		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(3-fluorophenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
103		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(3,5-difluorophenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
104		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
105		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
106		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
107		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-[4-(metoxymethyl)phenyl]-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
108		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
109		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-cyclopropylmethyl-6-oxo-1,6-dihdropirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
110		4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-cyclopropylmethyl-6-oxo-1,6-dihdropirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile
111		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-6-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-3H-pirimidin-4-one
112		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-6-(4-hydroxyphenyl)-5-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-3H-pirimidin-4-one
113		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-6-(4-fluorophenyl)-5-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-3H-pirimidin-4-one

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
114		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-5-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-6-phenyl-3H-pirimidin-4-one
115		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pirimidin-4-one
116		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-5-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-6-pyridin-4-yl-3H-pirimidin-4-one
117		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-6-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-3H-pirimidin-4-one
118		3-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]benzonitrile
119		2-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-1-methyl-6-oxopirimidin-4-yl]benzonitrile

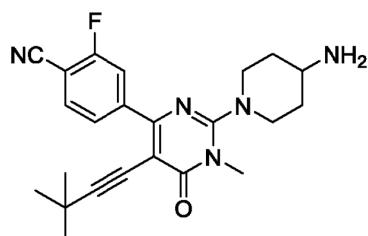
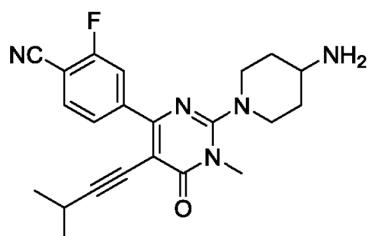
(continuación)

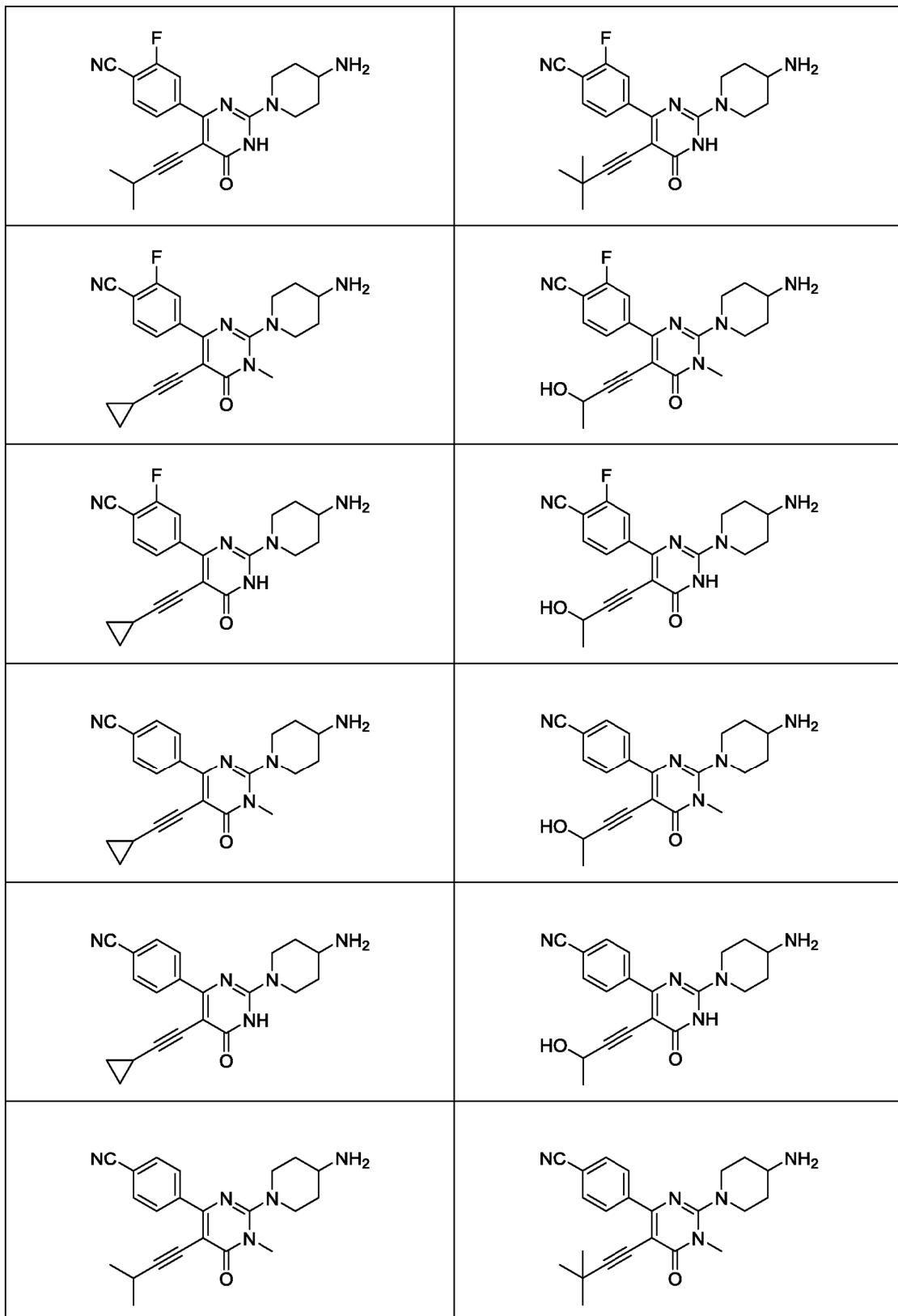
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
120		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihdropyrimidin-4-carbonitrile
121		2-(4-amino-piperidin-1-yl)-4-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihdropyrimidin-5-carbonitrile
122		4-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-1H-pyrimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile

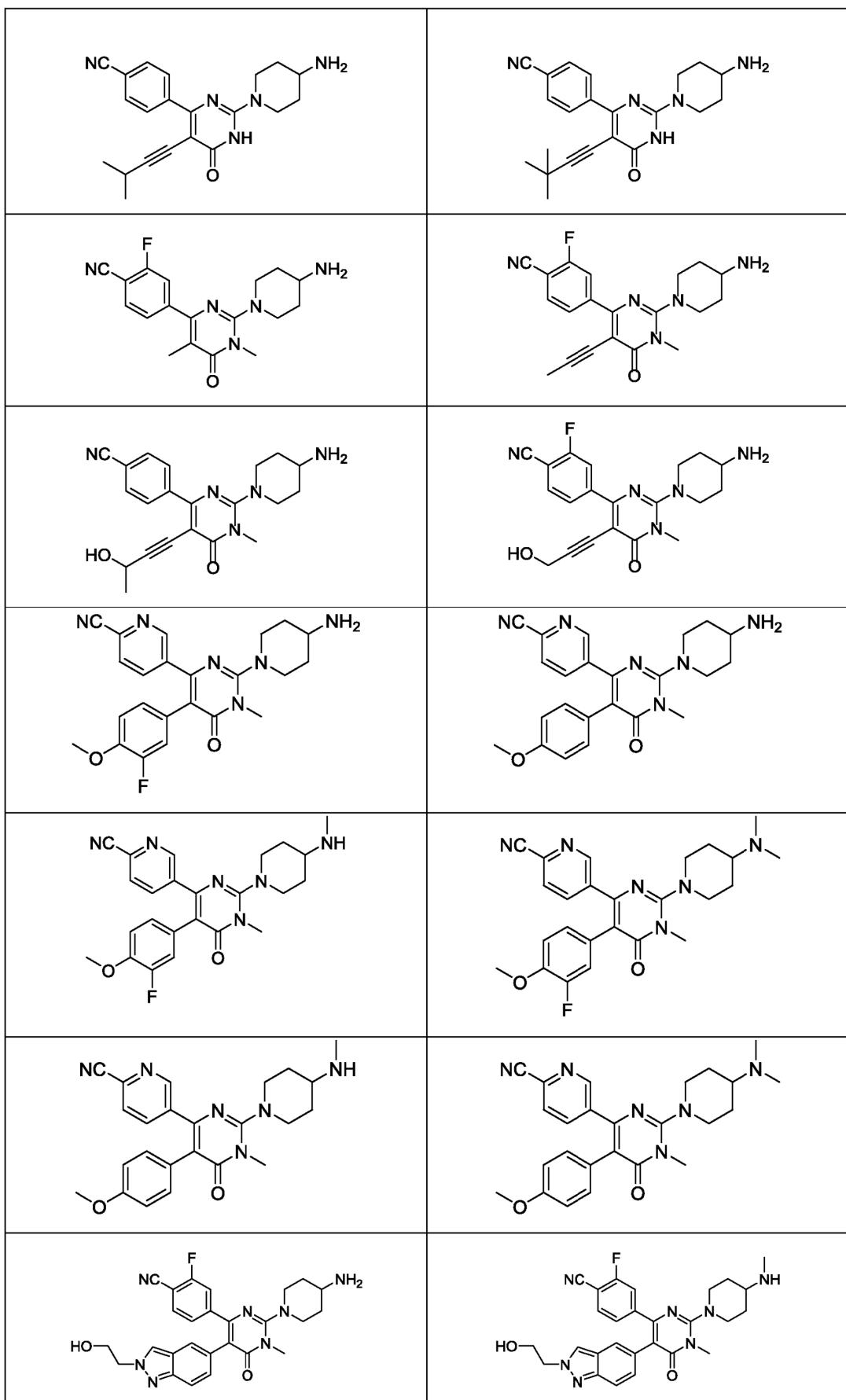
En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito en este documento tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2.

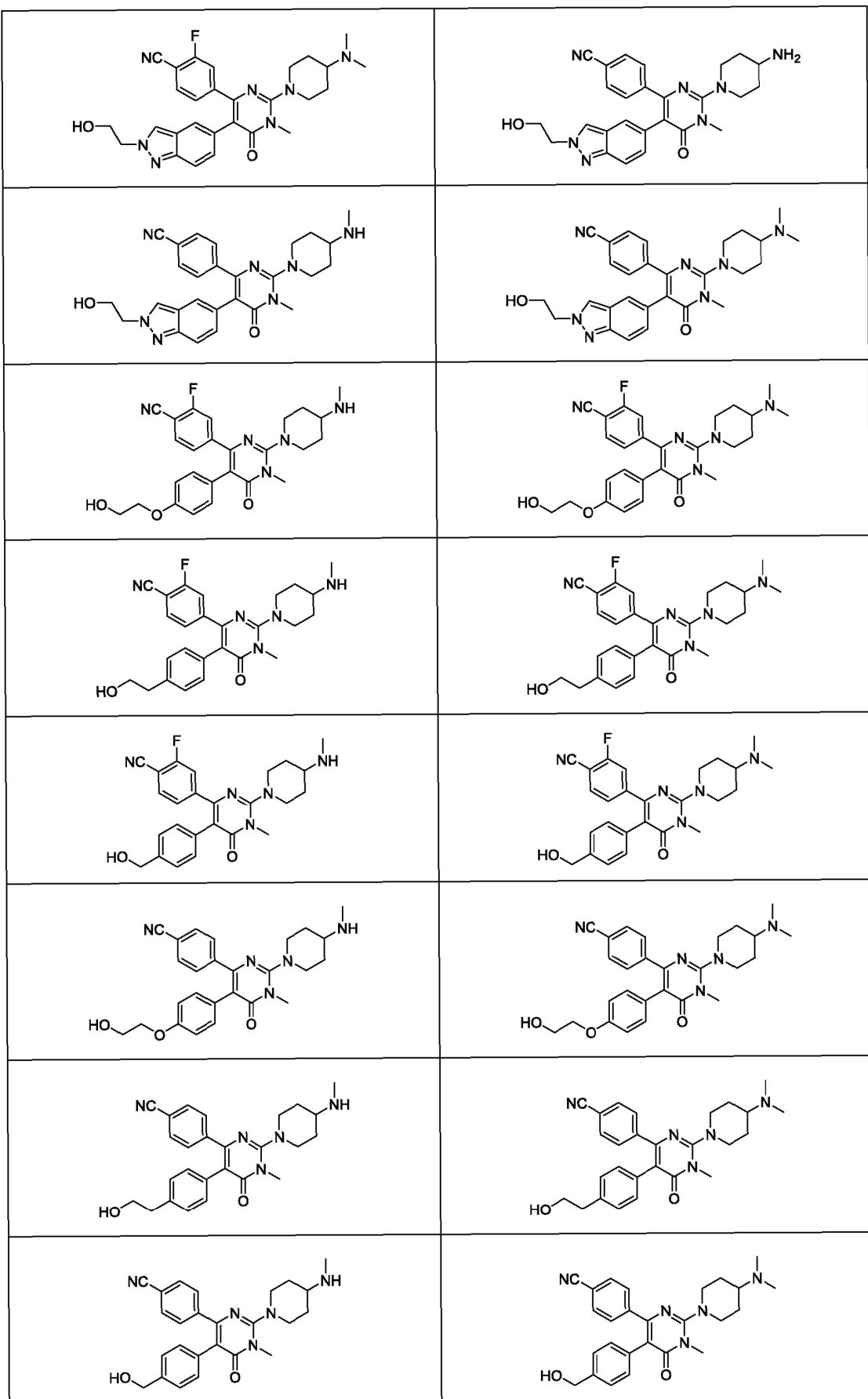
5

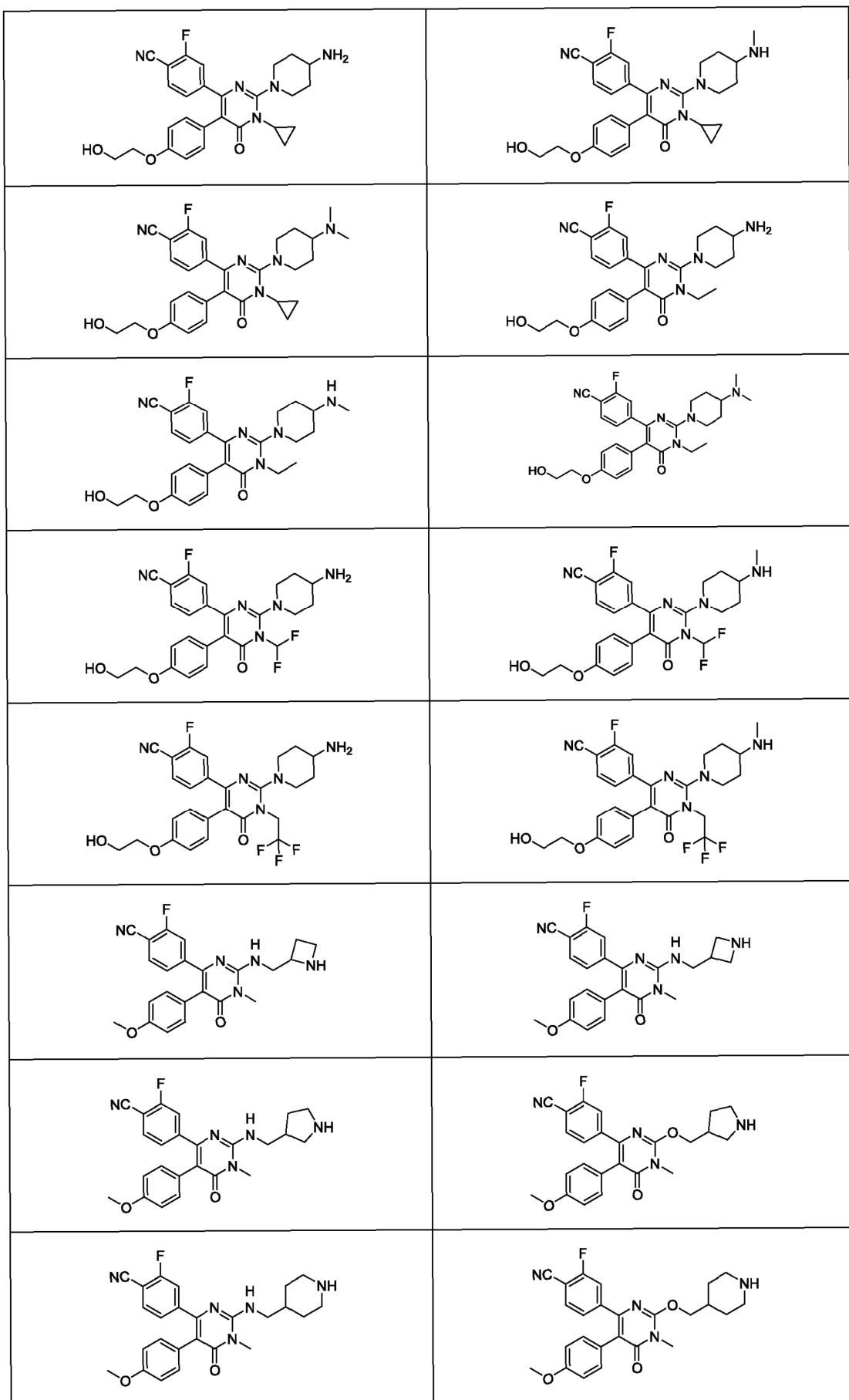
TABLA 2

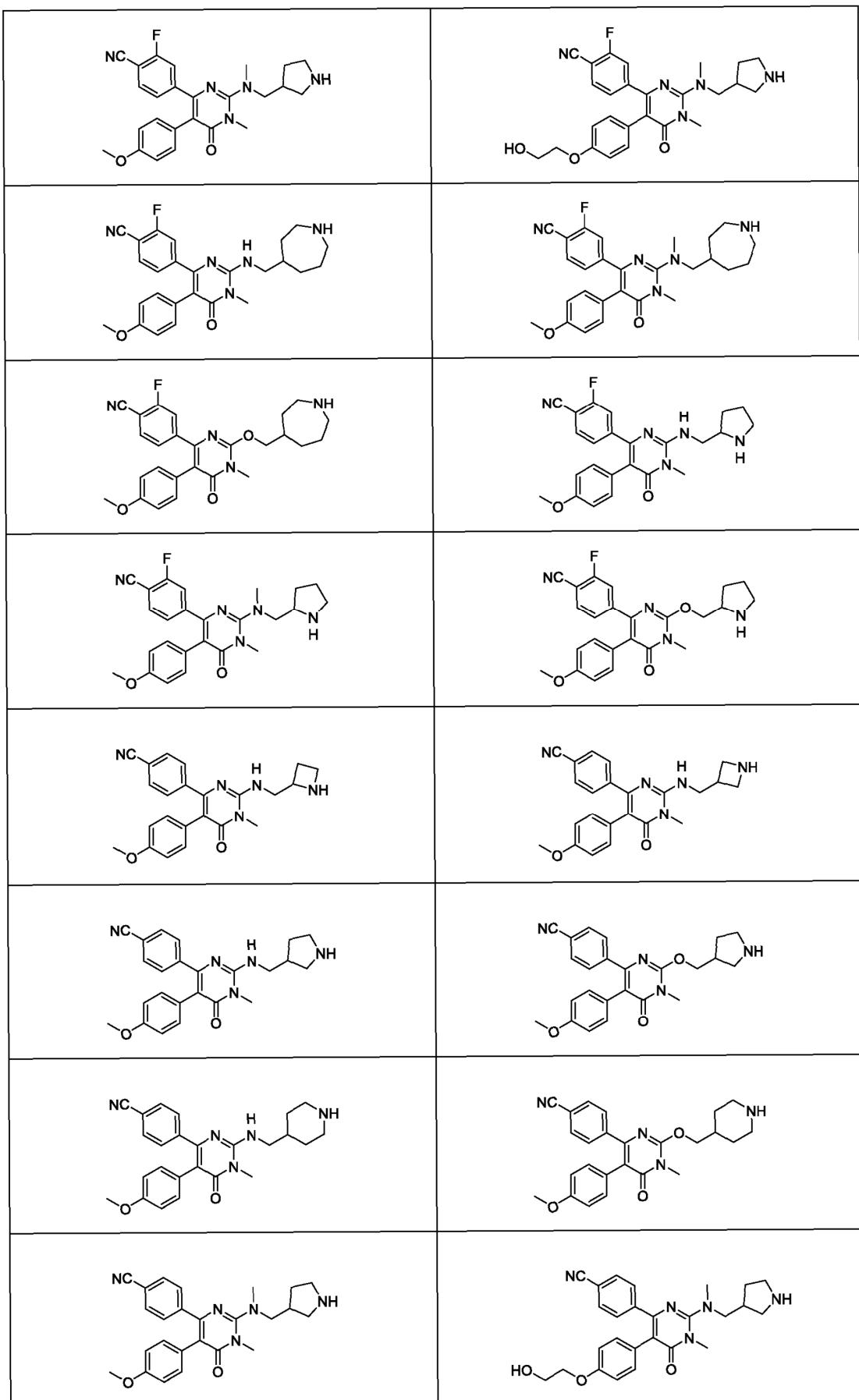


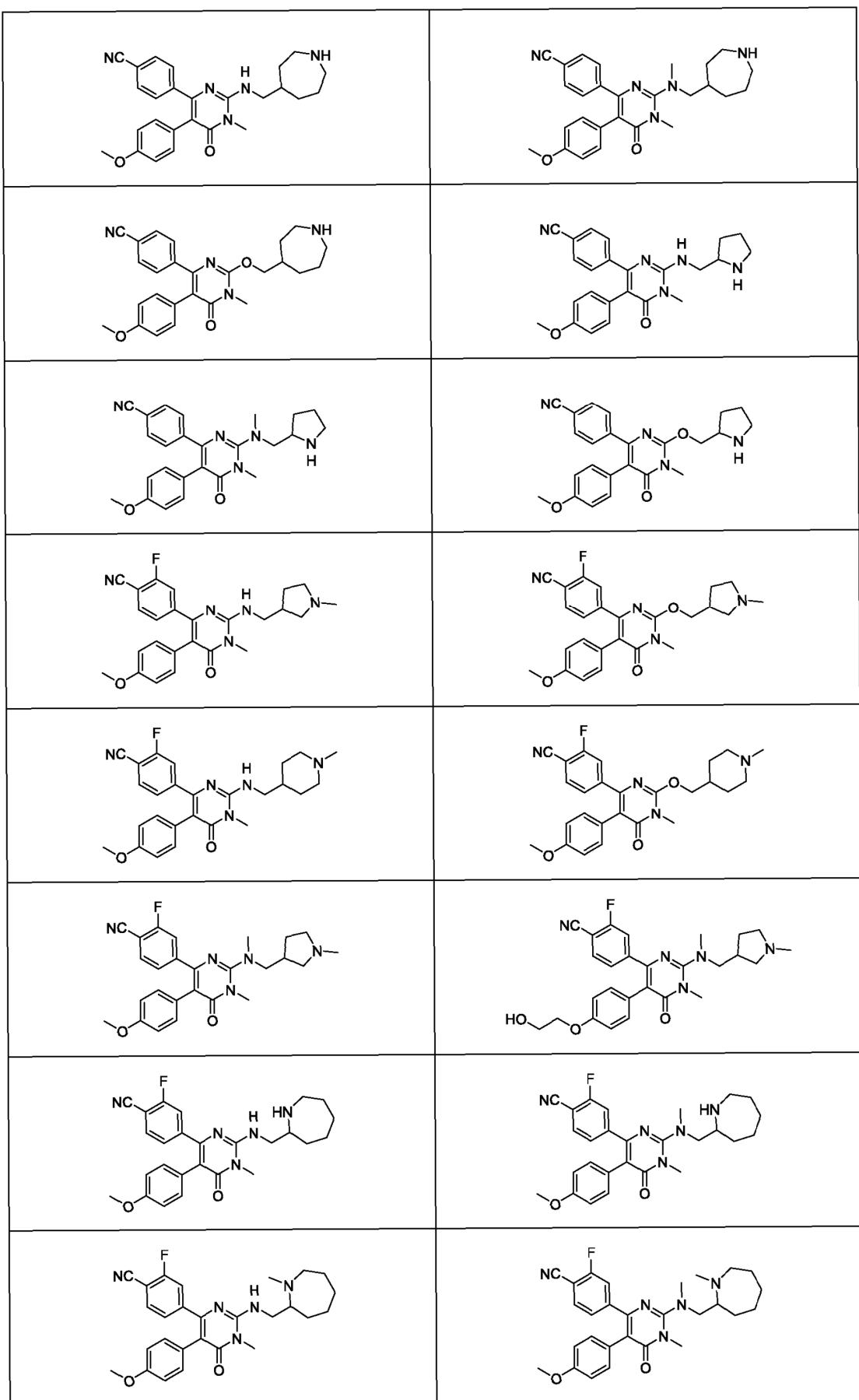


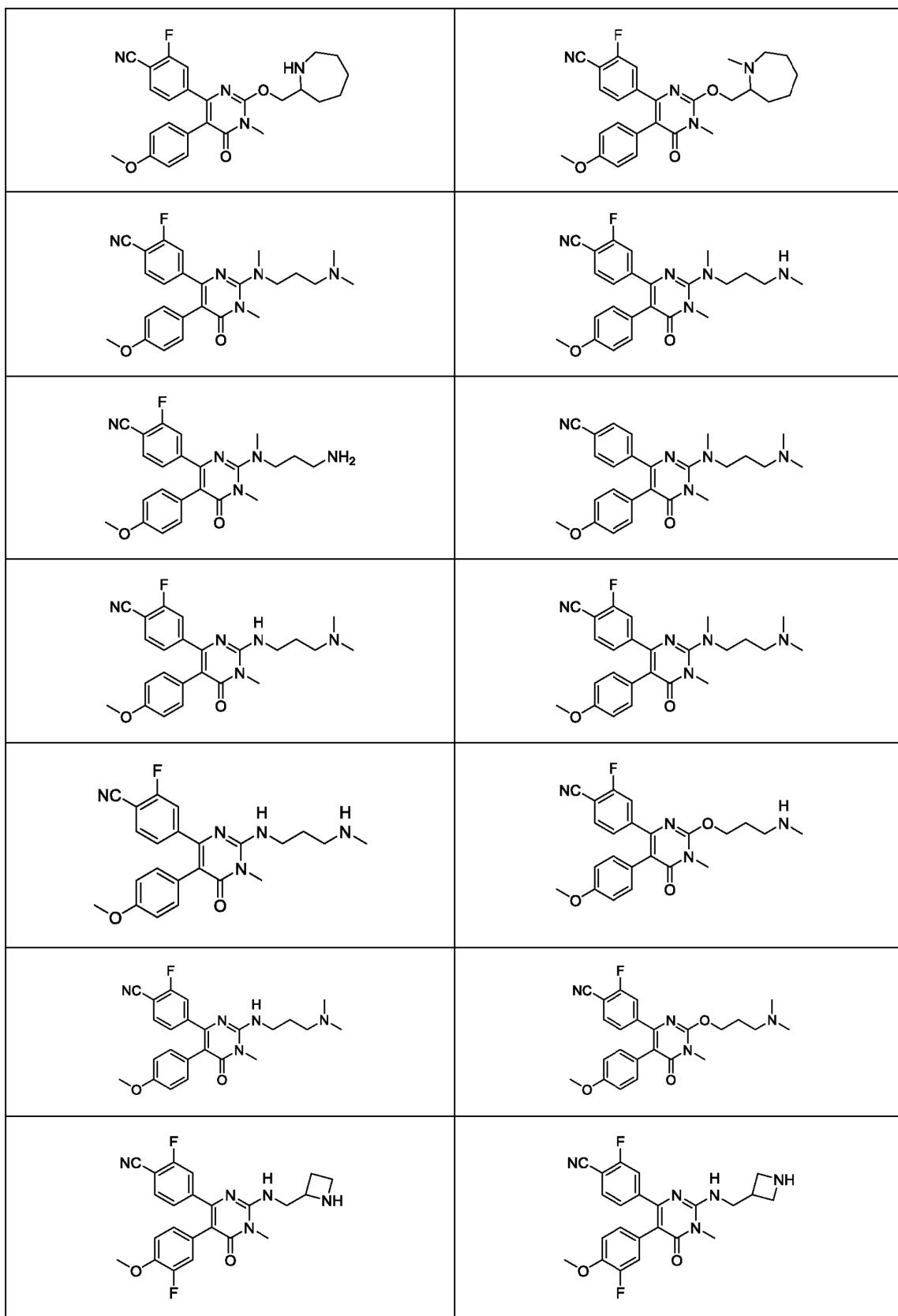


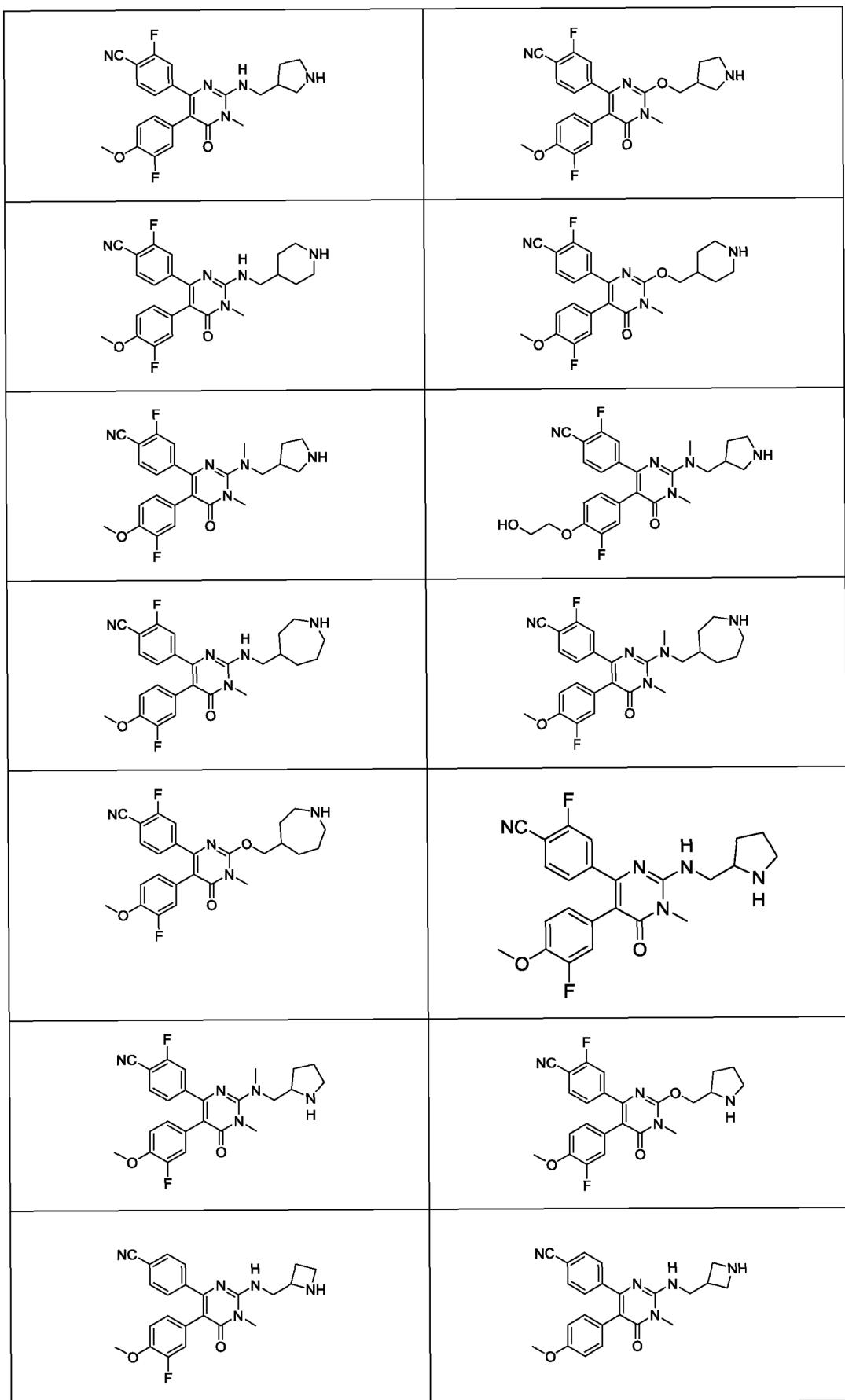


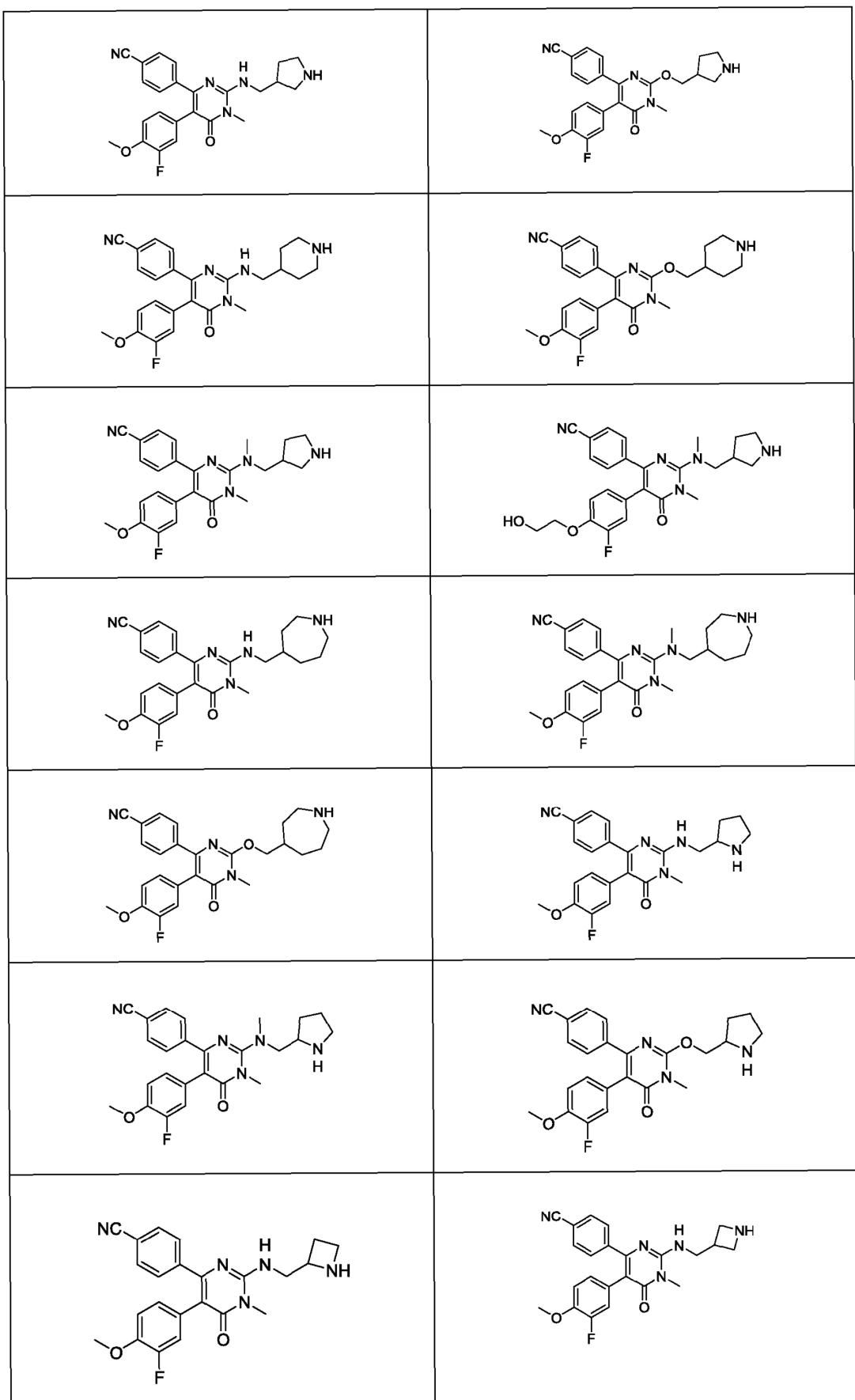


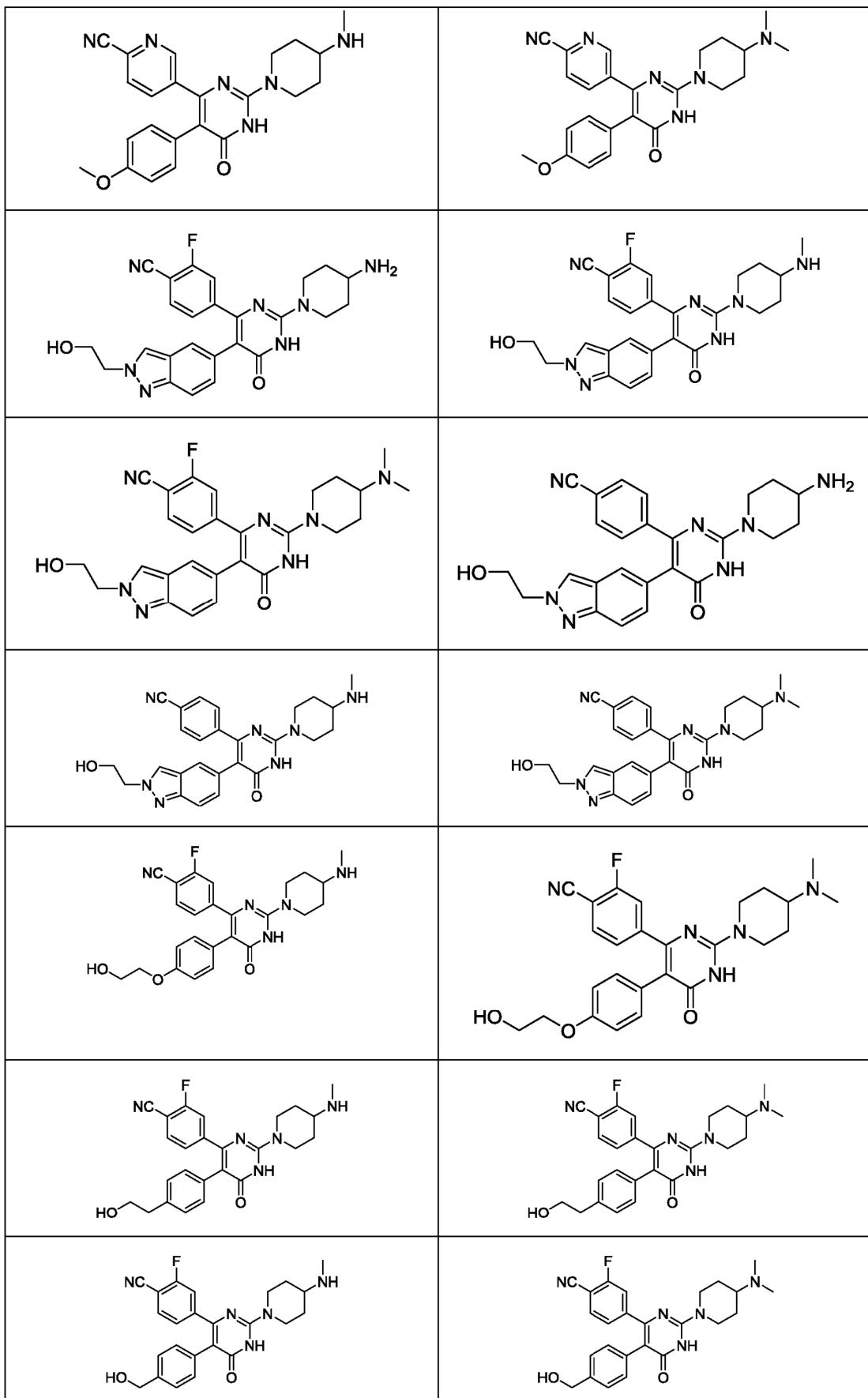


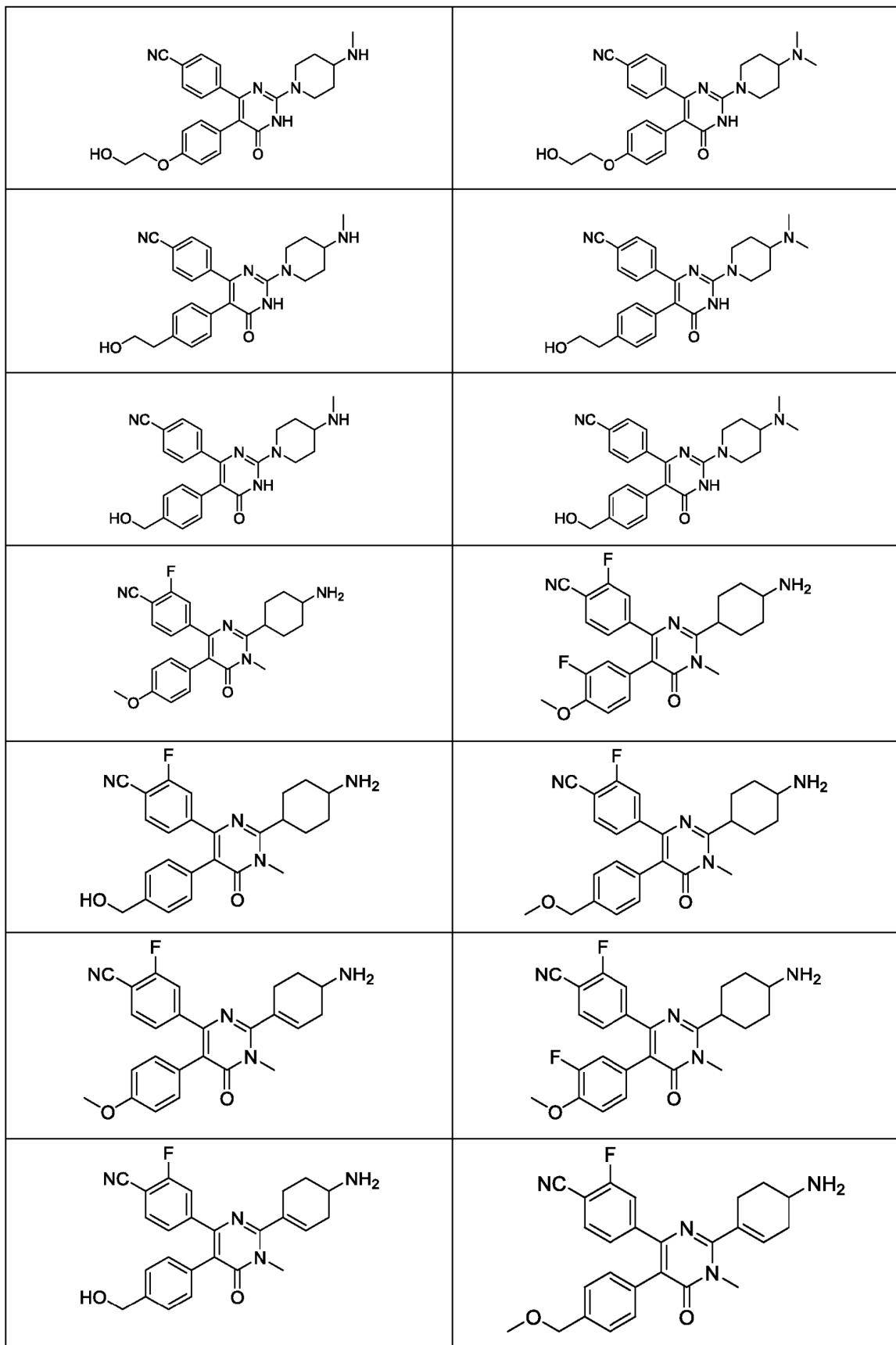


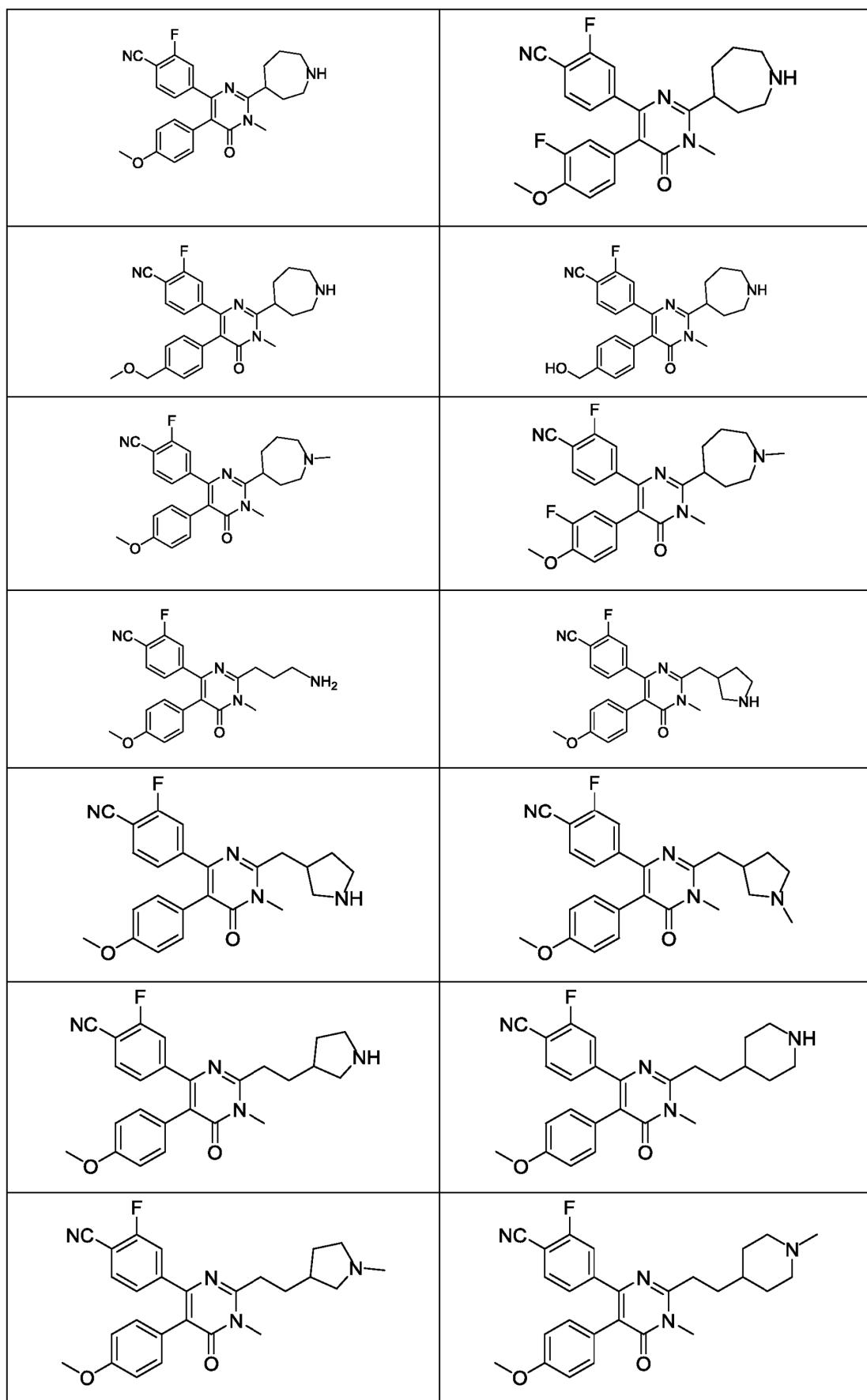


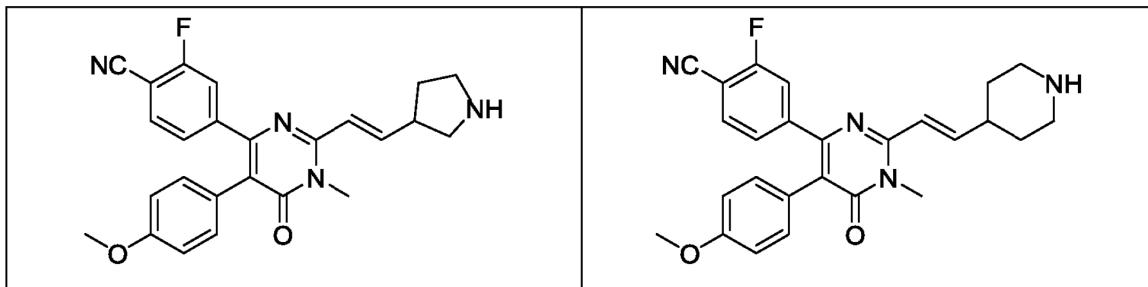








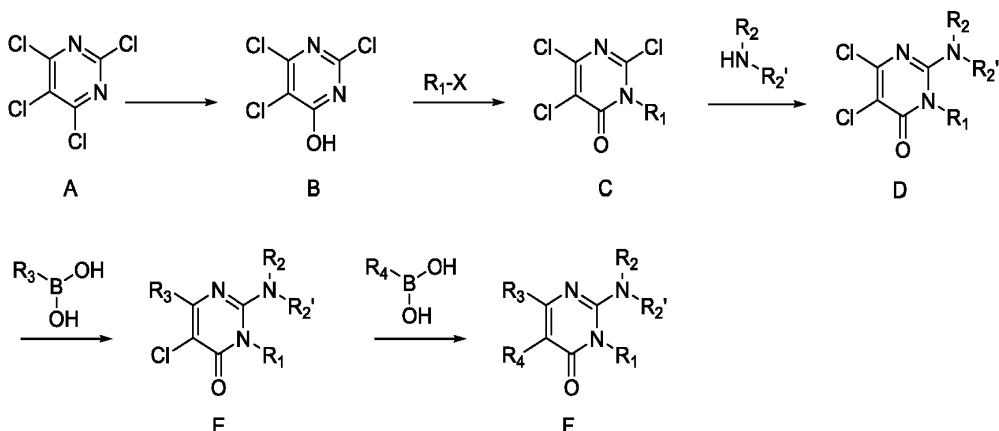




Preparación de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

- 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).
- 10 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", 2^a Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2^a Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4^a 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" 2^a edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4^a 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" 7^a Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2^a 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.
- 15 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.
- 20 Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos se preparan mediante la ruta de síntesis general descrita a continuación en el Esquema 1.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

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-alquilación del compuesto B con varios haluros de alquilo $\text{R}_1\text{-X}$. El desplazamiento selectivo del compuesto de tricloro C se lleva a cabo con varias aminas $\text{HN}(\text{R}_2)(\text{R}_2')$ 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 $\text{R}_3\text{-B(OH)}_2$ 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 $\text{R}_3\text{-B(OH)}_2$ o ésteres borónicos.

10 Composiciones Farmacéuticas de los Compuestos Derivados Heterocíclicos Sustituidos

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, 21^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

20 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.

35 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.

40 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, 21^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

45 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.

10 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 Sustituidos

15 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.

20 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 carreteras alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por modificaciones covalentes de las proteínas histónicas 25 y por proteínas de unión no histónicas. Se conocen varias clases de enzimas que modifican las histonas en diversos lugares.

30 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.

35 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.

40 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, 45 en la restauración de daños en el ADN y en la condensación de los cromosomas.

50 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.

55 *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).

5 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.

10 **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.

15 La LSD1 tiene un grado sustancial de similitud estructural y de identidad/homología de aminoácidos con las poliamina oxidadas y las monoamina oxidadas, todas las cuales (es decir, MAO-A, MAO-B y LSD1) son amina oxidadas 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 transcripto de LSD1 producidas mediante corte y empalme alternativo.

20 25 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.

30 35 40 Los compuestos heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento carecen de actividad inhibidora 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 inhibidora de la LSD1 en mayor medida que la actividad inhibidora de la MAO-A y/o la MAO-B.

45 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

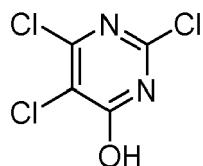
45 Una realización proporciona el compuesto I para el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. 50 También se desvela un compuesto I para el tratamiento del cáncer en un sujeto, 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.

55 **Ejemplos**

I. Síntesis química

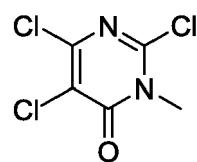
60 A menos que se indique de otro modo, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y cristalería secada a la estufa para transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. 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 (δ) 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.

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



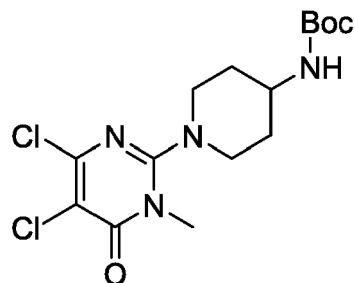
5 A una solución de 2,4,5,6-tetracloropirimidina (5 g, 22,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaOH 1 N (31 ml, 31,2 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La solución se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. Los sólidos se suspendieron en Et₂O durante 30 min a TA, se filtraron, se lavaron con Et₂O y se secaron para dar 3,0 g (66%) del compuesto del título. [M+H] Calc. para C₄HCl₃N₂O, 201; Encontrado, 201.

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



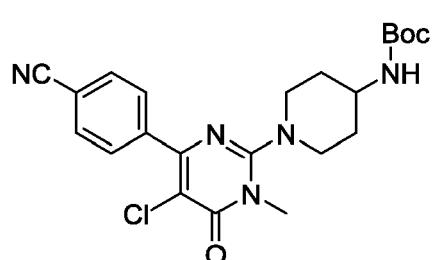
15 A una mezcla de 2,5,6-tricloropirimidin-4-ol (1 g, 5,0 mmol) y K₂CO₃ (759 mg, 5,5 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió yodometano (714 mg, 5,0 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (EA). La fase orgánica se lavó con 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 ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,74 (s, 3 H). [M+H] Calc. para C₅H₃Cl₃N₂O, 213; Encontrado, 213.

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

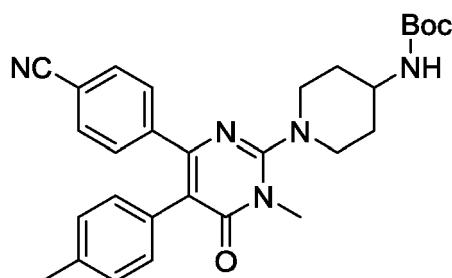


25 Una solución de 2,5,6-tricloro-3-metil-3-hidropirimidin-4-ona (426 mg, 2,0 mmol), DIET (536 mg, 4,0 mmol) y piperidin-4-il-carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 2 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 120 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1, PE:EA) para dar 550 mg (73 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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 C₁₅H₂₂Cl₂N₄O₃, 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 *terc*-butilo

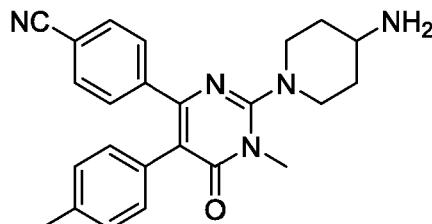


- Una mezcla de N-[1-(5,6-dicloro-3-metil-4-oxo(3-hidropirimidin-2-il))(4-piperidil)](terc-butoxi)carboxamida (500 mg, 1,3 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (195 mg, 1,3 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (81 mg, 0,13 mmol) y K₂CO₃ (359 mg, 2,6 mmol) en DMF (10 ml) se 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 5 cromatografía sobre sílice (1:1, EA:PE) para dar 250 mg (40 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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] Calc. para C₂₂H₂₆Cl₂N₅O₃, 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 *terc*-butilo



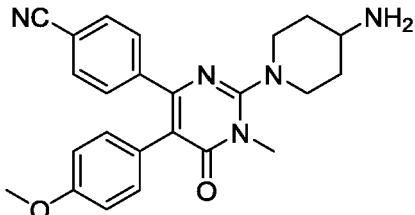
- 15 Una mezcla de 1-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol), ácido p-tolilborónico (123 mg, 0,90 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (28 mg, 0,045 mol) y K₂CO₃ (124 mg, 0,90 mmol) 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 20 cromatografía sobre sílice (1:1, EA:PE) para dar 50 mg (22 %) del compuesto del título. [M+H] Calc. para C₂₉H₃₃N₅O₃, 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-dihidropirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *terc*-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 ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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] Calc. para C₂₄H₂₅N₅O, 400; Encontrado, 400.

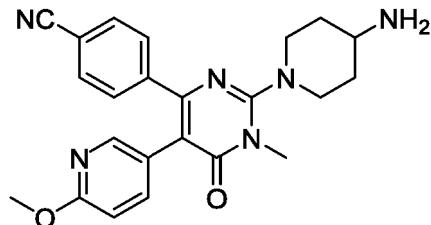
30 Ejemplo 2: 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-benzonitrilo
35



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 ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,74-1,78 (m, 2H), 2,00-2,03

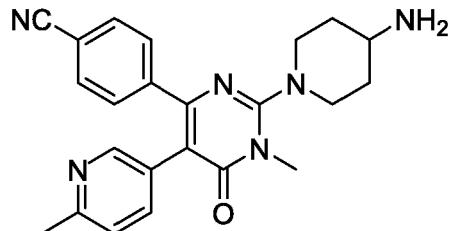
(m, 2H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,26-3,00 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H). [M+H] Calc. para $C_{24}H_{25}N_5O_2$, 416; Encontrado, 416.

- 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, CD₃OD): δ 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.

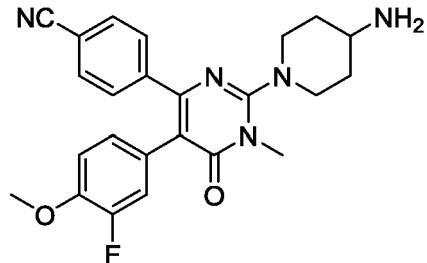
- 15 **Ejemplo 4:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo



- 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

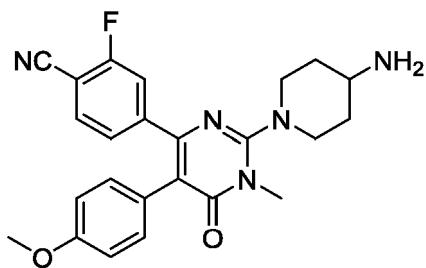
MHz, CD₃OD): δ 1,79-1,80 (m, 2H), 2,03-2,05 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H). [M+H] Calc. para $C_{23}H_{24}N_6O$, 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



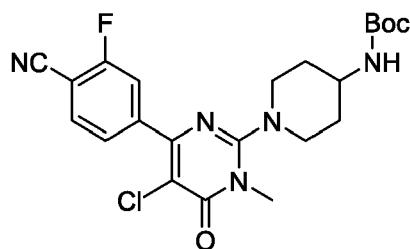
- 30 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 7 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,89-1,95 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,44-3,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,88-3,90 (m, 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



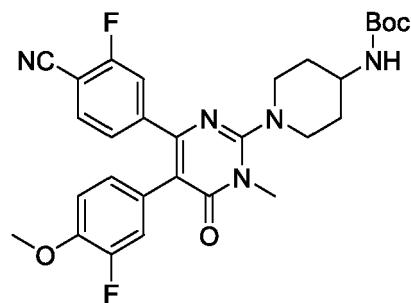
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 5% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,83-1,89 (m, 2H), 2,10-2,13 (m, 2H), 3,05-3,11 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,77-3,82 (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). [M+H] Calc. para C₂₄H₂₄FN₅O₂, 434; Encontrado, 434.

Preparación 7A: 1-(5-chloro-4-(3-fluoro-4-cyanophenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihdropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl carbamate de *terc*-butilo



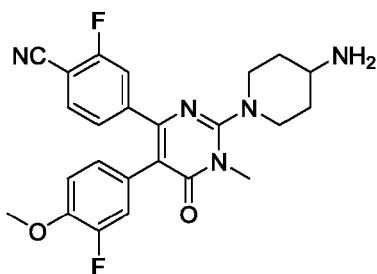
Una mezcla de N-[1-(5,6-dichloro-3-metil-4-oxo(3-hdropyrimidin-2-yl))(4-piperidil)](tert-butoxi)carboxamida (150 g, 0,40 mol), ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico (65,8 g, 0,40 mol), Pd(PPh₃)₄ (9,3 g, 8 mmol) y Na₂CO₃ 0,4 N (2 l, 0,80 mol) en ACN (4 l) se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó 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 95 g (57%) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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-methyl-6-oxopirimidin-2-yl]piperidin-4-yl] carbamato de *terc*-butilo



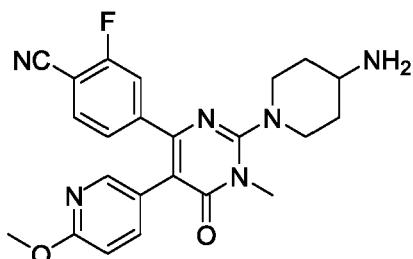
Una mezcla de (tert-butoxi)-N-[1-[5-chloro-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-metil-4-oxo(3-hdropyrimidin-2-yl)](4-piperidil)}carboxamida (1 g, 2,169 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxi bencenoborónico (740 mg, 4,338 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (480 mg, 0,651 mmol) y Na₂CO₃ (690 mg, 6,51 mmol) en dioxano:H₂O (3:1, 15 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, se tapó y se agitó a 145 °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. [M+H] Calc. para C₂₉H₃₁F₂N₅O₄, 552; Encontrado, 552. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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-yl)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrilo



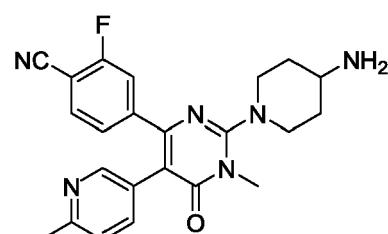
5 A una solución de N-[1-[4-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1metil-6-oxopirimidin-2-il]piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo (5,2 g, 9,44 mmol) en EA (20 ml) se le añadió a HCl 1 N en EA (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío para dar el producto del título en forma de la sal HCl (4,05 g, 88%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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 C₂₄H₂₃F₂N₅O₂, 452; Encontrado, 452.

10 **Ejemplo 8:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrilo



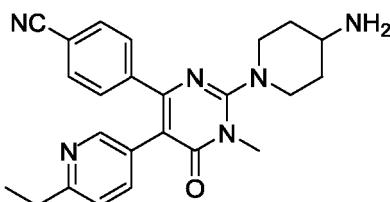
15 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 6 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,79-1,83 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,21-3,22 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 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 C₂₃H₂₃FN₆O₂, 435; Encontrado, 435.

20 **Ejemplo 9:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrilo



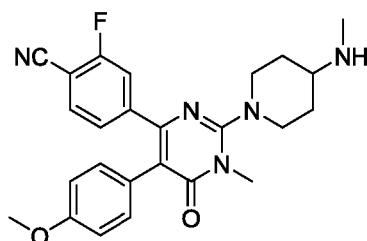
25 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 8 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,92-1,96 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 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 C₂₃H₂₃FN₆O, 419; Encontrado, 419.

Ejemplo 10: 4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(6-ethyl-pyridin-3-yl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl]-benzonitrilo



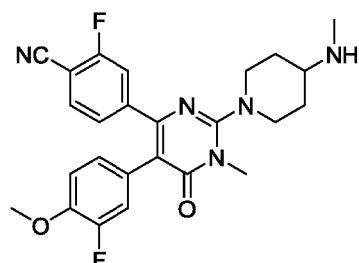
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 7 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN ^1H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,30 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 1,83-1,88 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 2H), 3,26-3,31 (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 C₂₄H₂₆N₆O, 415; Encontrado, 415.

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



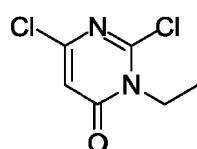
El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 7 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN ^1H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,80-1,90 (m, 2H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,76 (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 C₂₅H₂₆FN₅O₂, 448; Encontrado, 448.

Ejemplo 12: 2-fluoro-4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-yl)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-yl]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 ^1H (400 MHz, CD₃OD): δ 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 C₂₅H₂₅F₂N₅O₂, 466; Encontrado, 466.

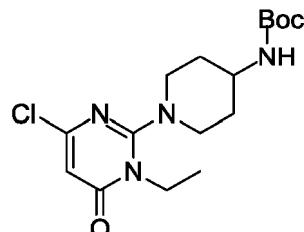
Preparación 13A: 2,6-dicloro-3-etil-3H-pirimidin-4-ona



Una solución de 2,6-dicloro-pirimidin-4-ol (1,0 g, 6,1 mmol) y K₂CO₃ (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 °C y se añadió gota a gota yodoetano (1,1 ml, 6,7 mmol). Despues de agitar durante una noche a TA, la mezcla de reacción se diluyó con AE, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y

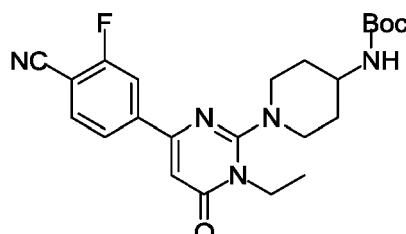
se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (20:1, EA:PE) para dar 330 mg (28 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,76 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H). [M+H] Calc. para C₆H₁₂N₂O, 193, 195, 197; Encontrado, 193, 195, 197.

- 5 **Preparación 13B:** éster *terc*-butílico 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 (*terc*-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 ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 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 C₁₆H₂₅ClN₄O₃, 357, 359; Encontrado, 357, 359.
- 15

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



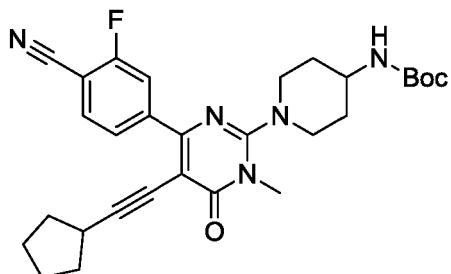
- 20 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [1-(4-cloro-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-carbámico (210 mg, 0,59 mmol) en CH₃CN (10 ml), ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico (126 mg, 0,77 mmol), Pd(PPh)₄ (14 mg, 0,012 mmol) y Na₂CO₃ 0,4 M (4,5 ml, 1,77 mmol) se agitó a 90 °C durante una noche en atmósfera de N₂. El orgánico se concentró al vacío y el acuoso se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) 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 C₂₃H₂₈FN₅O₃, 442; Encontrado, 442. **Ejemplo 13:** 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 25

- 30
-

- 35 A una mezcla de éster *terc*-butílico 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 ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 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, 2 H), 6,95 (s, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H). [M+H] Calc. para C₁₈H₂₀FN₅O, 342; Encontrado, 342.

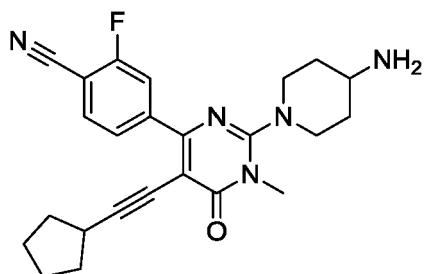
- 40 **Preparación 14A:** éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-ciclopentiletinil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-

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



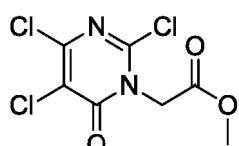
- 5 Una mezcla de 1-(5-cloro-4-(3-fluoro-4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)piperidin-4-il-carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,43 mmol), etinil-ciclopentano (82 mg, 0,87 mmol), Pd(MeCN)₂Cl₂ (4,5 mg, 0,017 mmol), X-Phos (10 mg, 0,022 mmol) y K₂CO₃ (120 mg, 0,87 mmol) en ACN (15 ml) 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] Calc. para C₂₉H₃₄FN₅O₃, 519; Encontrado, 519.
- 10

Ejemplo 14: 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-cyclopentenyl]-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pirimidin-4-yl]2-fluorobenzonitrilo



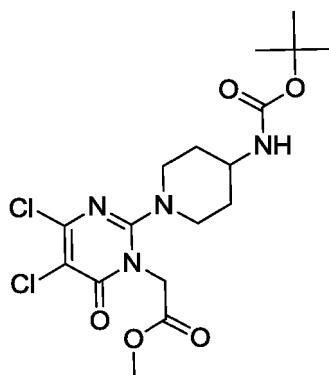
- 15 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento total del 70 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50-1,74 (m, 8H), 1,94-1,99 (m, 4H), 2,88-3,01 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,60 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H). [M+H] Calc. para C₂₄H₂₆FN₅O, 419; Encontrado, 419.
- 20

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

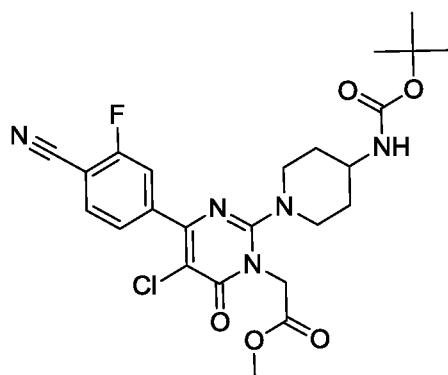


- 25 A una solución de 2,5,6-tricloro-3H-pirimidin-4-ona (20,0 g, 0,1 mol) en DMF (150 ml) se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 6,0 g, 0,12 mol) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Despues, se añadió éster metílico del ácido bromoacético (18,3 g, 0,12 mol) y la mezcla de reacción 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 (Na₂SO₄) 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 ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,80 (s, 3H), 5,04 (s, 2H). [M+H] Calc. para C₇H₅Cl₃N₂O₃, 271; Encontrado, 271.
- 30

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



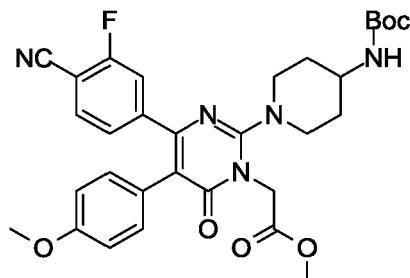
- A una solución de éster metílico del ácido (2,4,5-tricloro-6-oxo-6H-pirimidin-1-il)-acético (6,0 g, 22,4 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (4,9 g, 24,4 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió DIPEA (5,7 g, 44,3 mmol) 5 gota a gota a TA y la mezcla se agitó durante una noche. 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 (Na_2SO_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 ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 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-*terc*-butoxycarbonilamino-piperidin-1-il)-5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético
- 10



- 15 Una mezcla de éster metílico del ácido [2-(4-*terc*-butoxycarbonilamino-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 Na_2CO_3 (2,8 g, 26,5 mmol) en DMF: H_2O (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 ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClF}_5\text{N}_5\text{O}_5$, 520; Encontrado, 520.
- 20

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

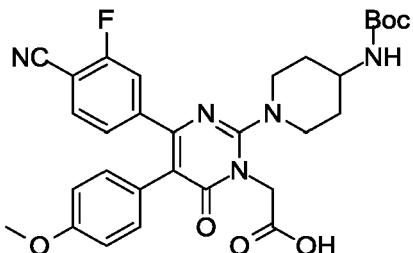
25



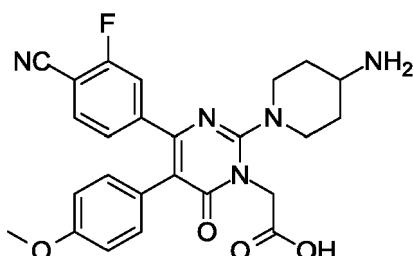
- 30 Una solución de éster metílico del ácido [2-(4-*terc*-butoxycarbonilamino-piperidin-1-il)-5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético (2,2 g, 4,2 mmol), ácido *p*-metoxiborónico (1,9 g, 12,7 mmol), Pd-118 (274 mg, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (1,2 g, 8,4 mmol) en DMF (50 ml) se agitó 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 (Na_2SO_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.

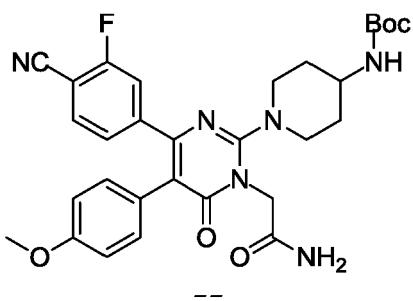
5 **Preparación 15E:** 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmethyl-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo



- 10 A una solución de éster metílico del ácido [2-(4-*terc*-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 (Na_2SO_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

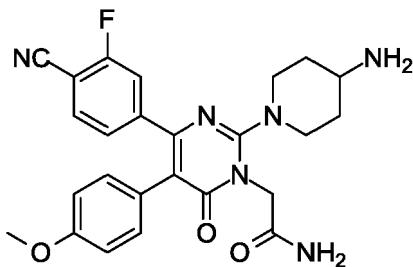


- 20 A una solución de ácido [2-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético (100 mg, 0,15 mmol) en EA (10 ml) se le añadió una solución 5 N de HCl en EA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 25 mg del producto del título como sal HCl (32%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 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 *terc*-butílico del ácido {1-[1-carbamoilmethyl-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico
- 25



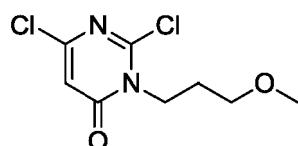
- 30 A una solución de ácido [2-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-pirimidin-1-il]-acético (120 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron NH_4Cl (17 mg, 0,3 mmol), HATU (95 mg, 0,25 mmol) y DIEA (25 mg, 0,4 mmol). Una vez completada la reacción, la solución se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM durante (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_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



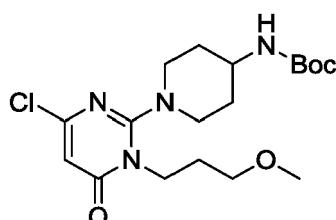
5 El compuesto del título se preparó como la sal clorhidrato con un rendimiento del 96% de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 15. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,49-1,53 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,75-4,78 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 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). [M+H] Calc. para C₂₅H₂₅FN₆O₃, 477; Encontrado, 477.

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

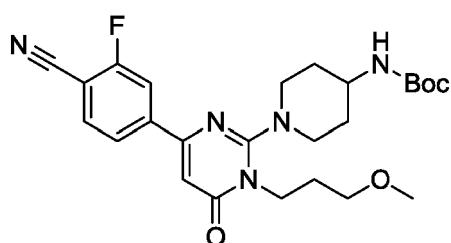


15 A una solución de 2,6-dicloro-3H-pirimidin-4-ona (600 mg, 3,65 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,0 g, 7,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Después, se añadió gota a gota 1-bromo-3-metoxi-propano (101 mg, 7,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La DMF se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar 400 mg del compuesto del título (47%). [M+H] Calc. para: Calc. para C₈H₁₀Cl₂N₂O₂, 237; Encontrado, 237.

20 **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



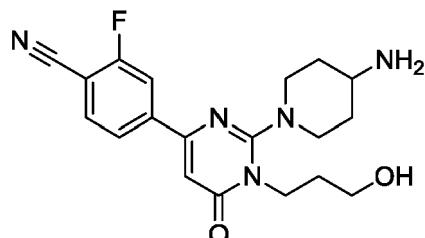
25 Una solución de 2,6-dicloro-3-(3-metoxi-propil)-3H-pirimidin-4-ona (400 mg, 1,68 mmol), éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (405 mg, 2 mmol) y DIEA (260 mg, 2,0 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar 500 mg del compuesto del título (75%). [M+H] Calc. para C₁₈H₂₉ClN₄O₄, 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



35 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-

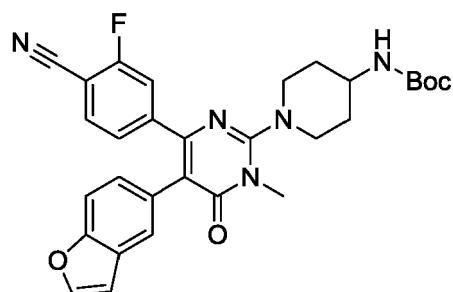
5 $\text{il}\text{-carbámico}$ (200 mg, 0,5 mmol), ácido 4-ciano-3-fluorofenilbórico (107 mg, 0,65 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol) y solución 0,4 M de Na_2CO_3 (4 ml) en ACN se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE (3x). La 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%). $[\text{M}+\text{H}]$ Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_4$, 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



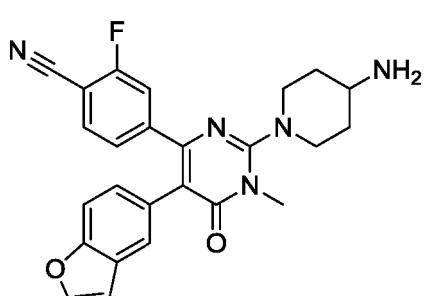
10 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-(3-metoxi-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (200 mg, 0,41 mmol) en DCM se le añadió BBr_3 1 M (4 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h y se inactivó a 0 °C con MeOH. La solución se lavó con NaHCO_3 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 ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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). $[\text{M}+\text{H}]$ Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$, 371; Encontrado, 371.

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



20 Una mezcla de éster *terc*-butílico 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), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26 mg, 0,05 mmol) y Na_2CO_3 2 M (0,9 ml) en 1,4-dioxano (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de N_2 . 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_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar 100 mg del producto del título (42 %). $[\text{M}+\text{H}]$ Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_4$, 543; Encontrado, 543.

25 **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

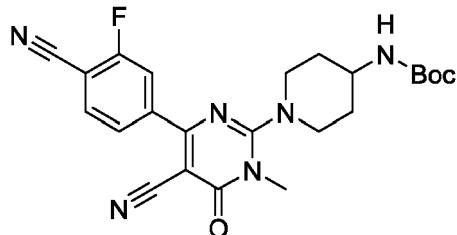


30 35 A una solución de Preparación 18A (60 mg, 0,11 mmol) en EA (20 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en EA

(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 ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$, 443; Encontrado, 443.

5

Preparación 19A: éster *terc*-butílico 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*-butílico 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), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (175 mg, 1,5 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 mg, 0,01 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 4 h a 150 °C en atmósfera de N_2 . 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 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$, 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

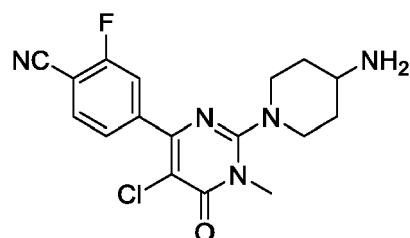


20

A una solución de éster *terc*-butílico 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 ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$, 353; Encontrado, 353.

25

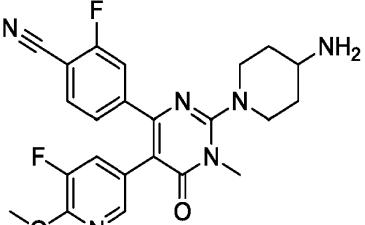
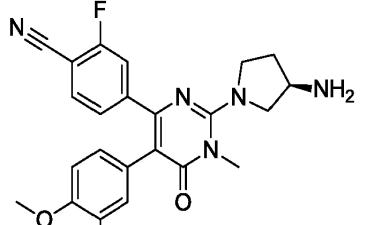
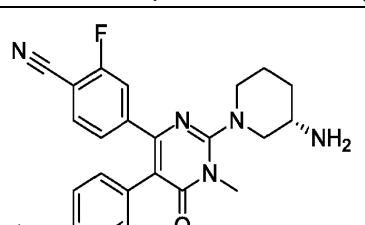
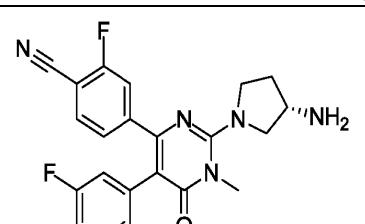
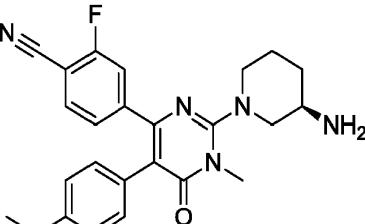
Ejemplo 20: 4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



30

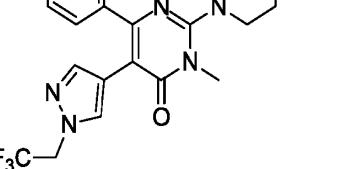
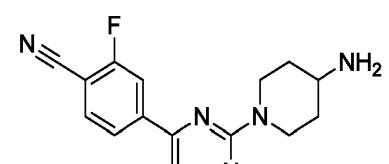
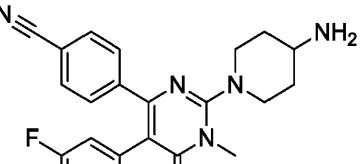
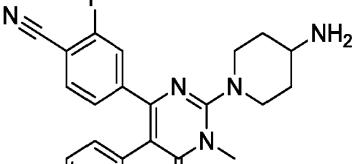
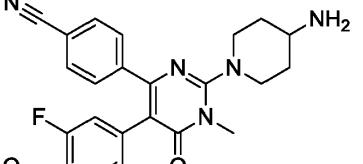
A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {1-[5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (150 mg, 0,33 mmol) en EA (5 ml) se le añadió una solución 5 N de HCl en EA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, y el disolvente se concentró al vacío para dar 120 mg del producto del título como sal HCl (94%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$, 353; Encontrado, 353. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 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).

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) <i>m/z</i>	Datos del espectro de RMN
26	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	453	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H).</p>
27	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	438	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz,</p>
28	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	452	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 8,56-7,60 (m, 1H).</p>
29	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	438	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 6,8, 8,0 Hz, 1H).</p>
30	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,08-7,10 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H).</p>

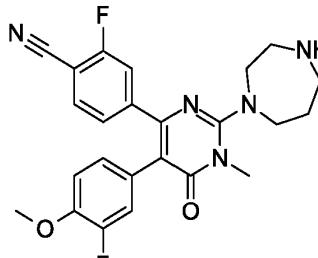
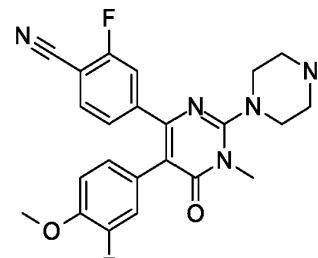
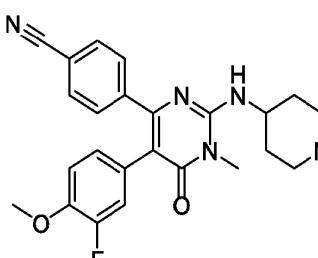
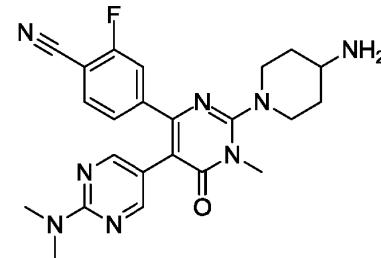
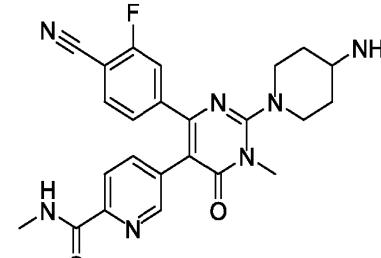
(continuación)

(continuación)

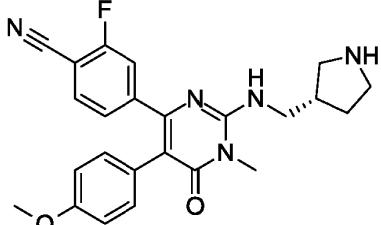
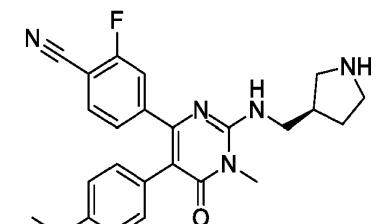
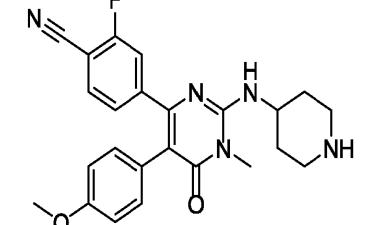
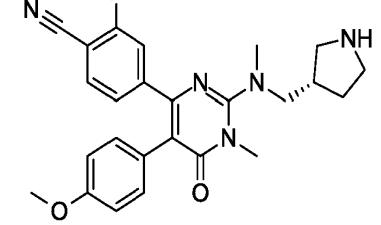
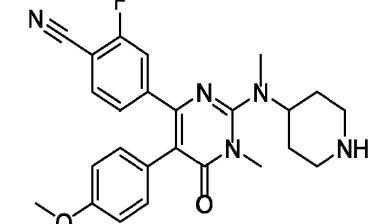
Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
36	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	458	RMN ^1H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,79-1,82 (m, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,50 (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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	458	RMN ^1H (400 MHz, CD ₃ 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	452	RMN ^1H (400 MHz, CD ₃ 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	448	RMN ^1H (400 MHz, CD ₃ 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	461	RMN ^1H (400 MHz, CD ₃ 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)

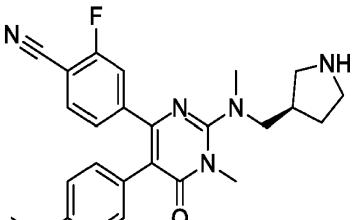
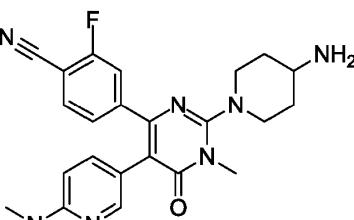
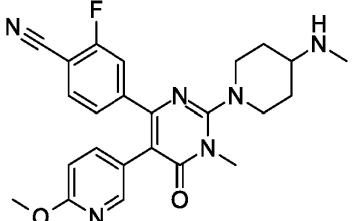
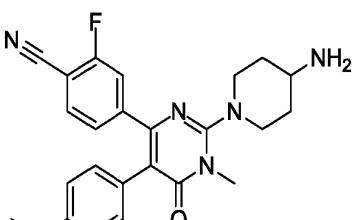
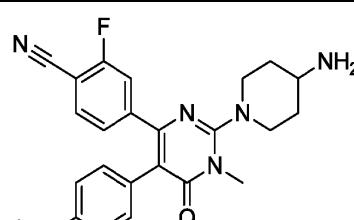
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) <i>m/z</i>	Datos del espectro de RMN
46	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	452	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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, <i>J</i> = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 6,8, 8,0 Hz, 1H).
47	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	438	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,27-3,34 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,51-3,53 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 7,2, 8,0 Hz, 1H), 9,41 (a, 1H).
48	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 184-1,94 (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, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H).
49	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	449	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 2H).
50	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	462	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,67 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,83 (s, 1H).

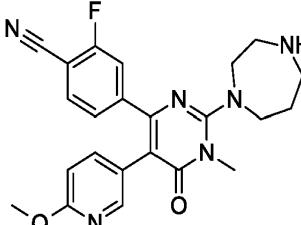
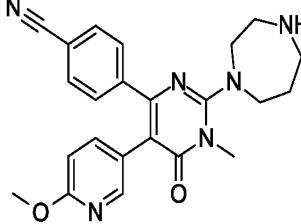
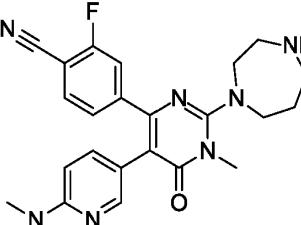
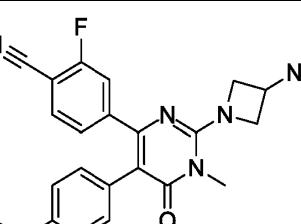
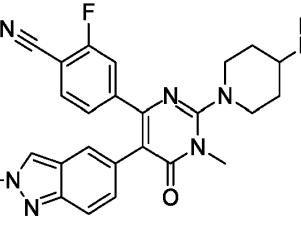
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
51	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H).</p>
52	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H).</p>
53	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	434	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H).</p>
54	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 6,8, 8,0 Hz, 1H).</p>
55	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 6,8, 7,6 Hz, 1H).</p>

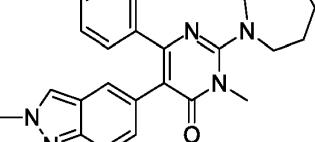
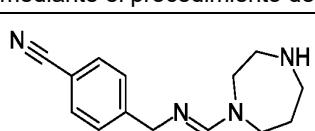
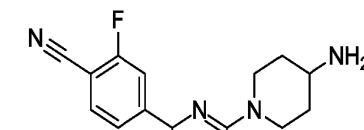
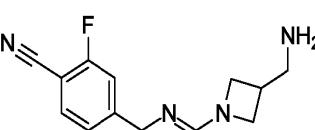
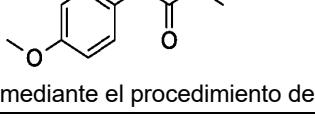
(continuación)

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	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).</p>
57	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).</p>
58	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	449	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).</p>
59	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	447	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).</p>
60	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	474	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).</p>

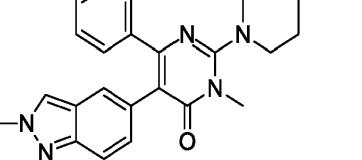
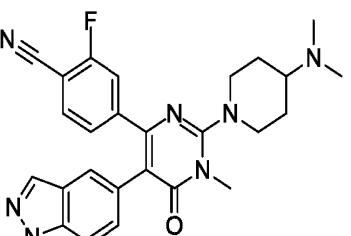
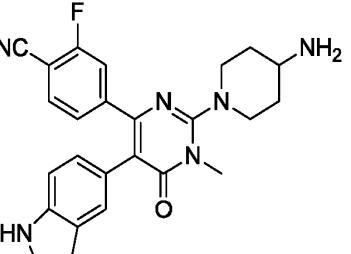
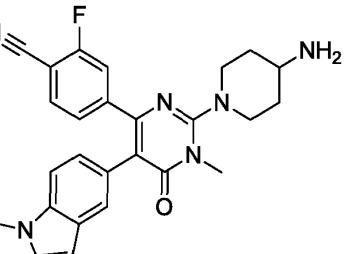
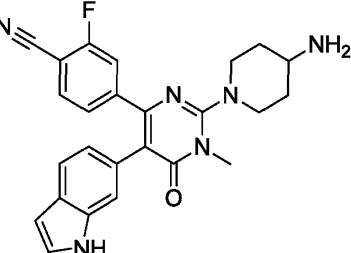
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) <i>m/z</i>	Datos del espectro de RMN
61	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	435	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 1,2, 10,4 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H).
62	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	417	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H).
63	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H).
64	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	406	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 6,8, 8,0 Hz, 1H).
65	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	472	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 6,8, 11,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

(continuación)

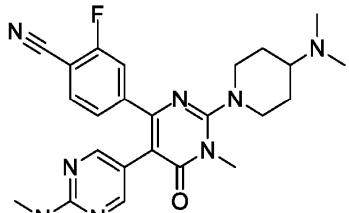
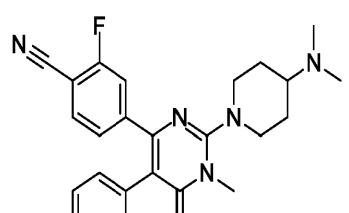
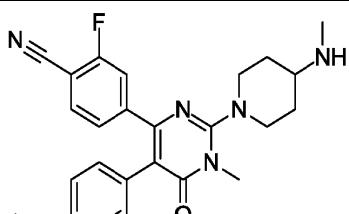
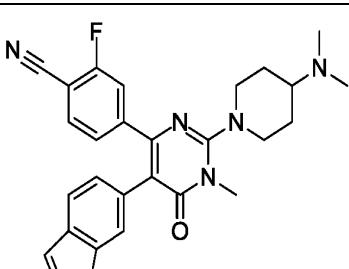
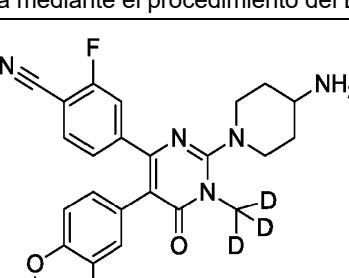
Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
66	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	458	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 2,19-2,20 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 5H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,83-3,85 (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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	430	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	490	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	420	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	434	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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)

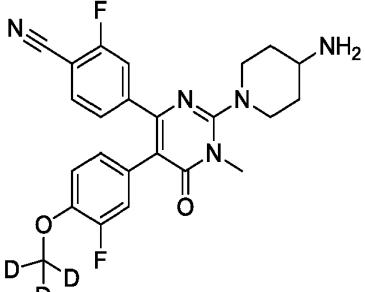
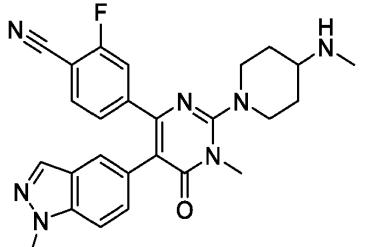
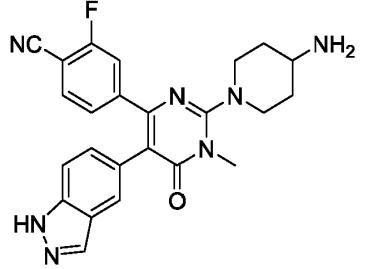
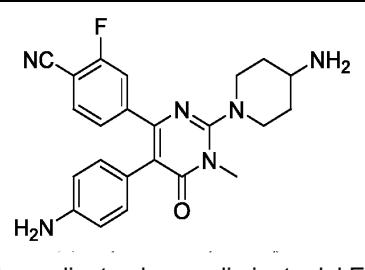
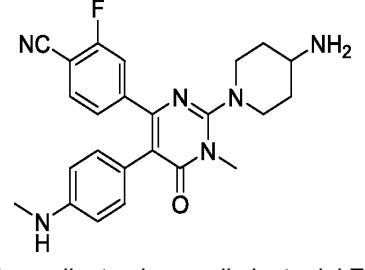
Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
71	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	486	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,67-1,73 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,41-2,45 (m, 1H) 2,95-3,03 (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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	486	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 18	443	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 18	456	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 18	442	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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)

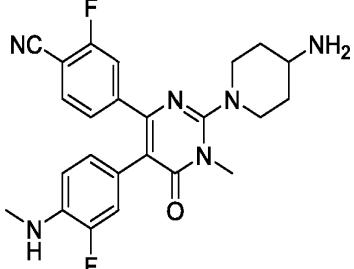
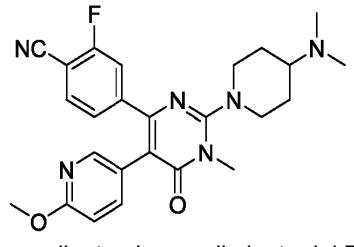
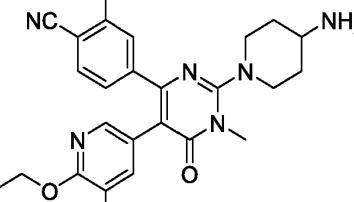
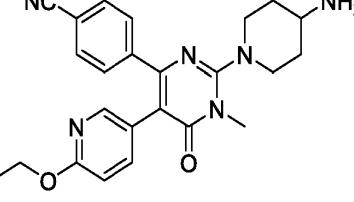
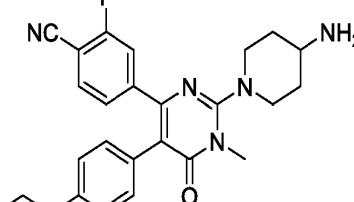
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
81	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	477	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 44 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 8,43 (s, 2H).</p>
82	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	447	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H).</p>
83	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	462	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 80 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H).</p>
84	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	472	<p>RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 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, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 10,65 (a, 1H).</p>
85	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	455	<p>RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1H).</p>

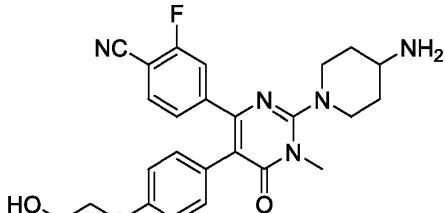
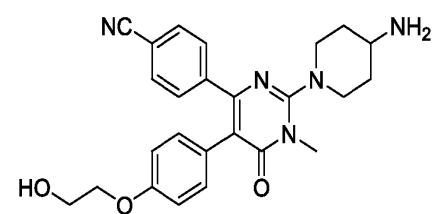
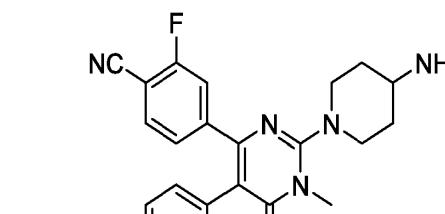
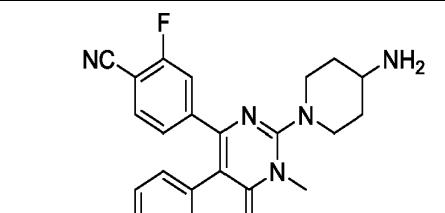
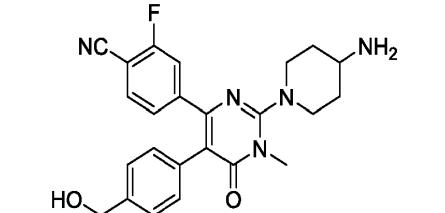
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) <i>m/z</i>	Datos del espectro de RMN
86	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	455	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 0,8, 7,6 Hz, 1H).</p>
87	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	472	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 1,79 (s a, 2H) 2,11 (s a, 2H) 2,97 (s a, 2H) 3,10-3,31 (m, 1H) 3,46 (s a, 3H) 3,74 (d, <i>J</i> = 18,19 Hz, 2H) 4,03 (s a, 3H) 7,12 (d, <i>J</i> = 13,39 Hz, 1H) 7,40 - 7,61 (m, 4H) 7,71 (s a, 1H) 7,87 - 8,07 (m, 1H) 9,15 (s a, 2H).</p>
88	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	444	<p>RMN ¹H (400 MHz, METANOL-<i>d</i>₄): δ ppm 1,84 (d, <i>J</i> = 13,39 Hz, 2H) 2,11 (d, <i>J</i> = 13,14 Hz, 2H) 3,05 - 3,17 (m, 2H) 3,35-3,40 (m, 1H) 3,59 (s, 3H) 3,83 (d, <i>J</i> = 14,40 Hz, 2H) 7,17 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 2H) 7,41 (d, <i>J</i> = 10,61 Hz, 1H) 7,44 - 7,52 (m, 2H) 7,57 (s, 1H) 7,98 (s, 1H) 8,54 (s a, 1H).</p>
89	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	419	<p>RMN ¹H (400 MHz, METANOL-<i>d</i>₄): δ ppm 1,74 - 1,96 (m, 2H) 2,11 (d, <i>J</i> = 12,13 Hz, 2H) 3,08 (c, <i>J</i> = 11,54 Hz, 2H) 3,38 (s a, 1H) 3,57 (s a, 3H) 3,71 - 3,93 (m, 2H) 6,64 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 2H) 6,86 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 2H) 7,07 - 7,17 (m, 1H) 7,18-7,30 (m, 1H) 7,31 - 7,43 (m, 1H).</p>
90	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	433	<p>RMN ¹H (400 MHz, METANOL-<i>d</i>₄): δ ppm 1,72 - 1,93 (m, 2H) 2,09 (d, <i>J</i> = 11,62 Hz, 2H) 2,75 (s, 3H) 2,99 - 3,14 (m, 2H) 3,36 - 3,43 (m, 1H) 3,56 (s, 3H) 3,78 (d, <i>J</i> = 12,38 Hz, 2H) 6,54 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 2H) 6,89 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 2H) 7,27 (d, <i>J</i> = 8,34 Hz, 1H) 7,32 - 7,43 (m, 1H) 7,48 - 7,62 (m, 1H).</p>

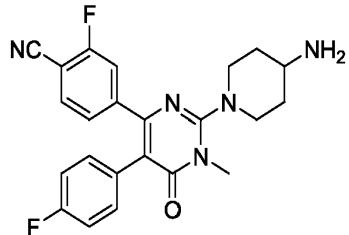
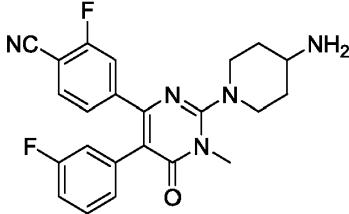
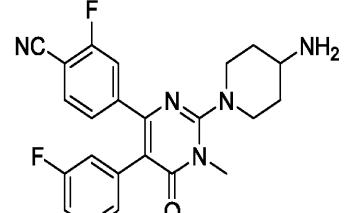
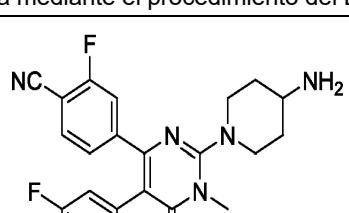
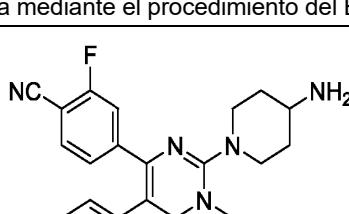
(continuación)

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

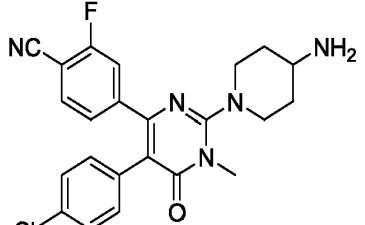
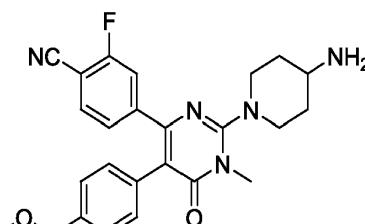
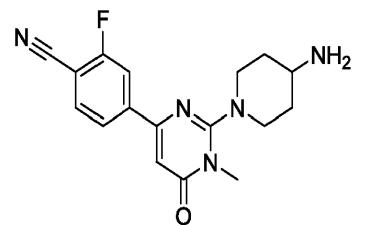
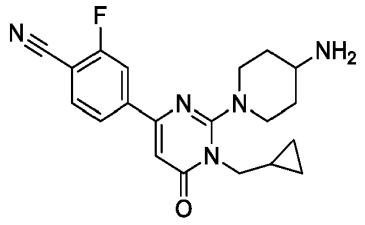
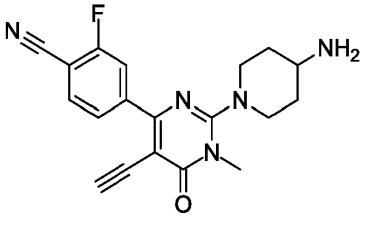
(continuación)

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 ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 (d, J = 10,36 Hz, 2 H) 2,00 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 2,99 (t, J = 12,25 Hz, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,64 (s a, 2 H) 3,71 (d, J = 11,87 Hz, 2 H) 4,07 (s a, 2 H) 6,85 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 10,36 Hz, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,79 (t, J = 7,45 Hz, 1 H) 8,14 (s a, 3 H).
97	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	446	RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4): δ ppm 1,87 (d, J = 11,12 Hz, 2 H) 2,13 (d, J = 12,13 Hz, 2 H) 3,04 - 3,21 (m, 2 H) 3,38 (d, J = 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, J = 7,83 Hz, 2 H) 7,04 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 2 H) 7,57 (d, J = 7,58 Hz, 2 H).
98	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	478	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,74 (d, J = 11,87 Hz, 2 H) 2,00 (d, J = 12,38 Hz, 2 H) 2,99 (t, J = 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, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 10,61 Hz, 1 H) 7,79 (t, J = 7,20 Hz, 1 H) 8,11 (s a, 3 H).
99	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,73 (d, J = 11,37 Hz, 2 H) 2,00 (d, J = 12,63 Hz, 2 H) 2,64 - 2,76 (m, 2 H) 3,00 (t, J = 12,13 Hz, 2 H) 3,29 (s a, 1 H) 3,43 (s a, 3 H) 3,48 (d, J = 9,85 Hz, 2 H) 3,69 - 3,77 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 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 ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,73 (d, J = 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, J = 9,60 Hz, 2 H) 3,70 (s a, 2 H) 7,06 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 3 H) 7,41 (d, J = 10,86 Hz, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 (s a, 3 H).

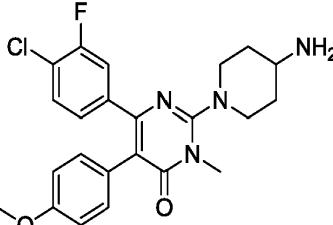
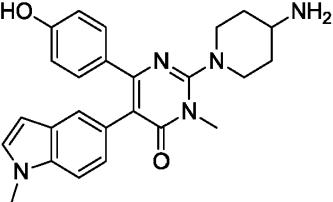
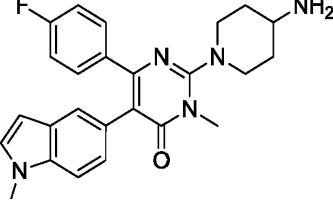
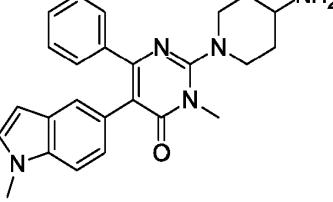
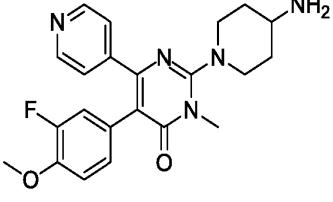
(continuación)

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 ^1H (400 MHz, METANOL- d_4): δ ppm 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 2,13 (d, J =11,87 Hz, 2 H) 3,10 (t, J =12,51 Hz, 2 H) 3,39 (d, J =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, J =10,36 Hz, 1 H) 7,57 (t, J =6,95 Hz, 1 H).
102	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	422	RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4): δ ppm 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 2,13 (d, J =12,38 Hz, 2 H) 3,11 (t, J =12,63 Hz, 2 H) 3,39 (d, J =11,62 Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,85 (d, J =13,64 Hz, 2 H) 6,89 (d, J =7,83 Hz, 1 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,23 (d, J =8,34 Hz, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 7,38 (d, J =10,36 Hz, 1 H) 7,58 (t, J =7,20 Hz, 1 H).
103	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	440	RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4): δ ppm 1,77 - 1,95 (m, 2 H) 2,13 (d, J =11,62 Hz, 2 H) 3,12 (t, J =12,76 Hz, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 3,86 (d, J =13,64 Hz, 2 H) 6,78 (d, J =6,57 Hz, 2 H) 6,89 (t, J =9,22 Hz, 1 H) 7,24 (d, J =8,08 Hz, 1 H) 7,43 (d, J =10,11 Hz, 1 H) 7,62 (t, J =7,07 Hz, 1 H).
104	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	440	RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4): δ ppm 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 2,12 (d, J =11,62 Hz, 2 H) 3,11 (t, J =12,63 Hz, 2 H) 3,33 - 3,49 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,85 (d, J =13,64 Hz, 2 H) 6,87 (s a, 1 H) 7,11 - 7,25 (m, 3 H) 7,42 (d, J =10,36 Hz, 1 H) 7,60 (t, J =7,20 Hz, 1 H).
105	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	482	RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4): δ ppm 1,79 - 1,92 (m, 2 H) 2,12 (d, J =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, J =7,58 Hz, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 3 H) 7,58 (t, J =7,20 Hz, 1 H) 7,87 (d, J =8,08 Hz, 2 H).

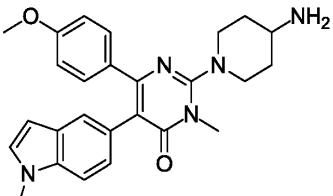
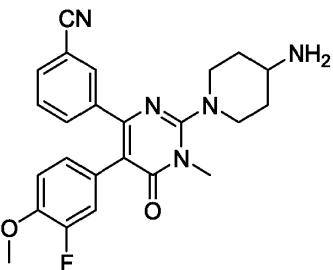
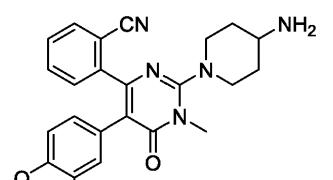
(continuación)

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	<p>RMN ¹H (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).</p>
107	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	448	<p>RMN ¹H (400 MHz, METANOL-<i>d</i>₄): 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).</p>
108	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 13</p>	328	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 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).</p>
109	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 13</p>	368	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 2H).</p>
110	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 14</p>	352	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).</p>

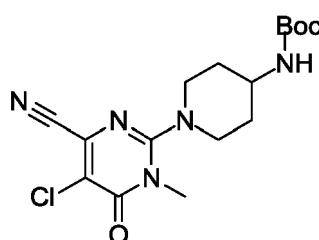
(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) <i>m/z</i>	Datos del espectro de RMN
111	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	442	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 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).</p>
112	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	429	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).</p>
113	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	431	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).</p>
114	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	414	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).</p>
115	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	410	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).</p>
116	 <p>Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1</p>	415	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).</p>

(continuación)

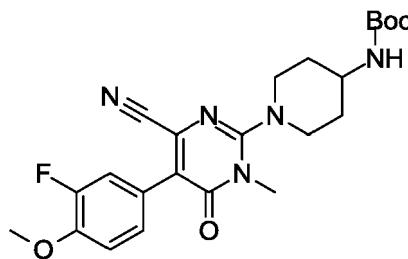
Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada mediante el procedimiento del ejemplo citado)	EM (IEN) m/z	Datos del espectro de RMN
117	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	444	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,62-1,68 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,71-3,74 (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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	434	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ 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, 2H), 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	 Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 1	434	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6): 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, 2H), 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 *terc*-butílico del ácido [1-(5-cloro-4-ciano-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-carbámico



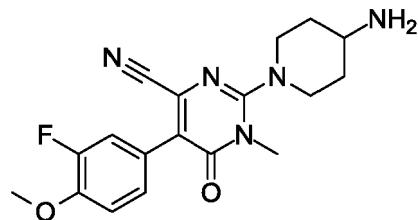
5

Una mezcla de N-[1-(5,6-dicloro-3-metil-4-oxo(3-hidropirimidin-2-il))(4-piperidil)](*terc*-butoxi)carboxamida (2,4 g, 6,38 mmol), Zn(CN)₂ (388 mg, 3,32 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (740 mg, 0,64 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 130 °C durante 5 h en atmósfera de N₂. 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] Calc. para C₁₆H₂₂ClN₅O₃, 368; Encontrado, 368. **Preparación 120B:** éster *terc*-butílico 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

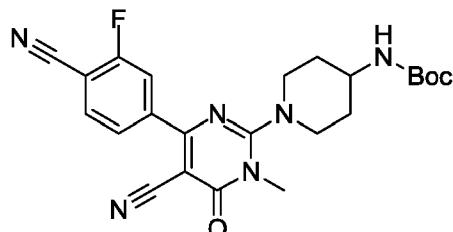


- Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [1-(5-cloro-4-ciano-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-carbámico (200 mg, 0,54 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxibencenoborónico (278 mg, 1,63 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (119 mg, 0,16 mmol), y Na₂CO₃ (173 mg, 1,63 mmol) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se desgasificó con N₂ 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] Calc. para C₂₃H₂₈FN₅O₄, 458; Encontrado, 458.

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

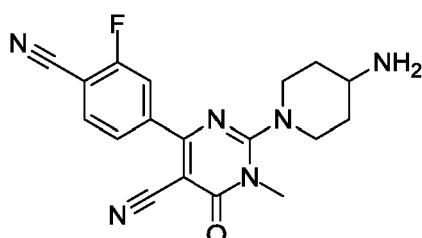


- 15 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-ciano-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (100 mg, 0,23 mmol) en EA (5 ml) se añadió a una solución 5 N de HCl en EA (5 ml), se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío para dar 85 mg del producto del título en forma de la sal HCl (93%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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] Calc. para C₁₈H₂₀FN₅O₂, 358; Encontrado, 358. **Preparación 121A:** éster *terc*-butílico 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



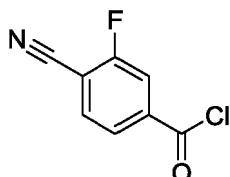
- 25 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido {1-[5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (460 mg, 1 mmol), Zn(CN)₂ (175 mg, 1,5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,01 mmol) en DMF (5 ml) se agitó 4 h a 150 °C en atmósfera de N₂. La mezcla 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] Calc. para C₂₃H₂₅FN₆O₃, 453; Encontrado, 453.

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



- 5 A una mezcla de éster *terc*-butílico 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 ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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 C₁₈H₁₇FN₆O, 353; Encontrado, 353.

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

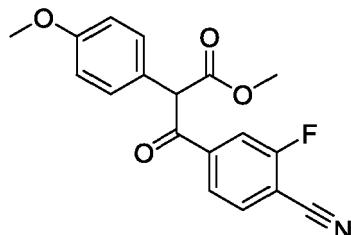


10

Una mezcla de ácido 4-ciano-3-fluoro-benzoico (2,0 g, 12,12 mmol) en SOCl₂ (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, y se retiró SOCl₂ 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.

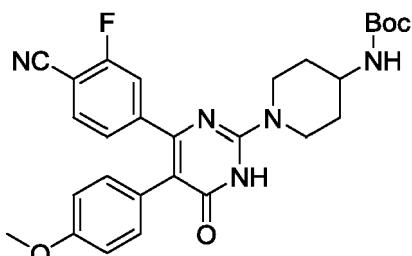
15

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



- 20 20 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 NH₄Cl 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 C₁₈H₁₄FNO₄, 328; Encontrado, 328.

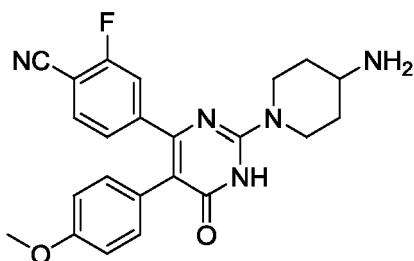
Preparación 122C: éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico



30

- 35 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*-butílico del ácido (1-carbamimidoyl-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 C₂₈H₃₀FN₅O₄, 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*-butílico 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 ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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] Calc. para C₂₃H₂₂FN₅O₂, 420; Encontrado, 420.

10

II. Evaluación biológica

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

- 15 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).
- 20 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 inhibidoras 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 H3K4me1 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 25 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.
- 30 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 35 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 (Cl₅₀).
- 40 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 Cl₅₀ respectivo. En la Tabla 3 se proporcionan los valores de Cl₅₀ de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento.

TABLA 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 Cl 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

45

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC_{50} (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-ethyl-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-ethyl-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]-acetílico	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-oxohidropirimidin-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 IC_{50} (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 IC_{50} (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-azetidin-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-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	A
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-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 IC_{50} (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]-2-fluorobenzonitrilo	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 IC_{50} (μM)
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-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carbonitrilo	C
121	2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-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 IC_{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 oxidadas 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 monoamino 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 μL . 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 μg para la MAO-A y 0,5 μg 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 μM , dependiendo de la fuerza del inhibidor). Como control de la inhibición se utilizó tranielcipromina (Biomol International).

Después de dejar que la(s) enzima(s) interaccionase(n) con el compuesto de prueba, se añadieron de 60 a 90 μM 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 μL 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 (IC_{50}) de cada inhibidor se determinó a $V_{max}/2$. 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 IC_{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 μL 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 CO₂ al 5 % durante 4 días. Se transfirieron 250 μL 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 centrífuga Beckman Coulter Alegra 6KR durante 5 minutos. El medio se eliminó dejando las células en el fondo de los pocillos. Las células se lavaron en 100 μL 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 FAC-Saria. 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 IC_{50} de cada compuesto analizado.
- 10 En la Tabla 4 se proporcionan los valores de IC_{50} celulares de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento.

TABLA 4

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 IC_{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-etyl-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-ciclopentiletilinil-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-dihidropirimidin-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 IC_{50} (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-etyl)-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-etyl)-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-[5-(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 IC_{50} (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-dimetilamino-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 IC_{50} (μM)
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-fluorobenzonitrilo	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 IC_{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 20 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 μ M a 2,0 nM. Las células se incubaron en presencia del compuesto durante 168 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %. Al final de este período de 25 incubación del compuesto, se eliminaron 80 μ l de medio y se añadieron 20 μ 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 Cl₅₀ 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 Cl₅₀ celulares de Kasumi-1 de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos desvelados en el presente documento.

TABLA 5

Ejemplo de síntesis química	Nombre	Kasumi-1 Cl ₅₀ (μ 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-metoxi-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-ethyl)-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-ethyl)-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 Cl ₅₀ (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 CO₂ al 5 % y a 37 °C. Las células se centrifugaron y se resuspendieron en RPMI (sin suero) al 50 % y Matrikel al 50 % a 1x10⁷ 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 anchura²/2) se controló cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de ~ 200 mm³ 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 10⁶ células en 100 µl de RPMI 1640/BD Matrikel 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 (7l/6) (LxA), donde L = longitud del tumor y 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.

25 Las células LNCaP no modificadas se inocularon mediante inyección subcutánea en el costado dorsal de ratones lampiños (tal como 3 x 10⁶ células en 100 µl de RPMI 1640/BD Matrikel 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 peso y el volumen tumoral del ratón como se ha indicado anteriormente.

35 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 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.

40 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 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*.

45 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 de LSD1 y la inhibición de PARP disminuye el crecimiento tumoral *in vivo*.

55 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. 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.

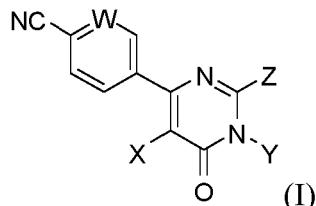
III. Preparación de formas farmacéuticas de dosificación

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,



5

en la que,

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

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

15 Z es un grupo opcionalmente sustituido elegido entre alquilo, carbociclico, heterociclico unido a C, heterociclico unido a N, heterocicliclalquilo, heterocicliclalquenilo, -O-heterociclico, -N(R)-heterociclico, -O-heterocicliclalquilo, -N(R)-heterocicliclalquilo, -N(R)(alquilen C₁-C₄)-NR₂, -O(alquilen C₁-C₄)-NR₂; y

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

20 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.

25 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, carbocicliclalquinilo 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.

30 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.

35 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-heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, -N(H)-heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, -N(Me)-heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido y heterociclico unido a N opcionalmente sustituido.

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

en donde el grupo heterocicliclalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el R^c es una cadena de alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o

en donde el grupo heterocicliclalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el R^c es una cadena de alquíleno C₁ opcionalmente sustituido, o

en donde el grupo heterocicliclalquilo tiene la fórmula —R^c-heterociclico y el heterociclico es un heterociclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

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

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

en donde el heterociclico unido a N opcionalmente sustituido es un heterociclico unido a N de 6 miembros o en donde el heterociclico unido a N opcionalmente sustituido es una piperidina opcionalmente sustituida.

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

55 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

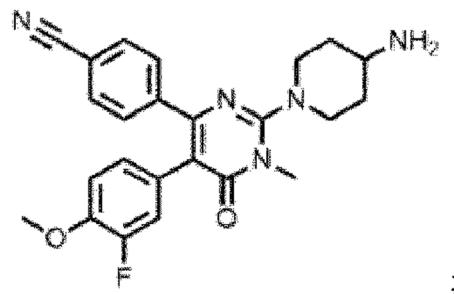
opcionalmente sustituido.

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

5 en donde el alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o
en donde el alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C₁ 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:

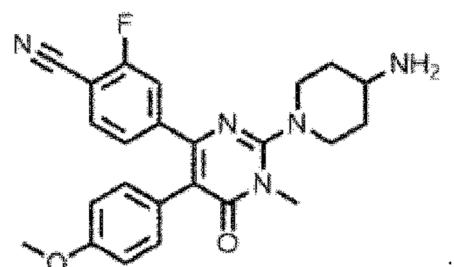
(i)



;

15

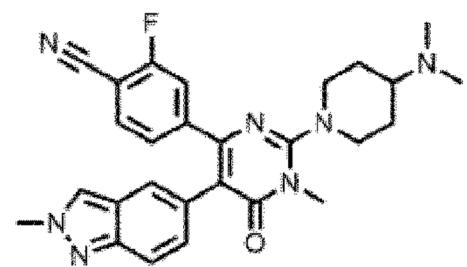
(ii)



;

20

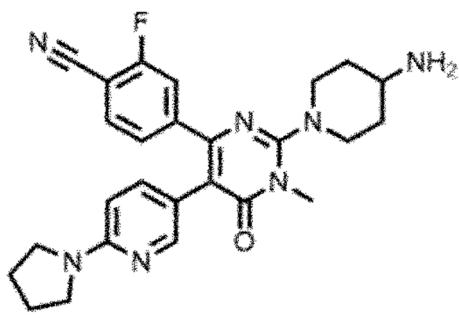
(iii)



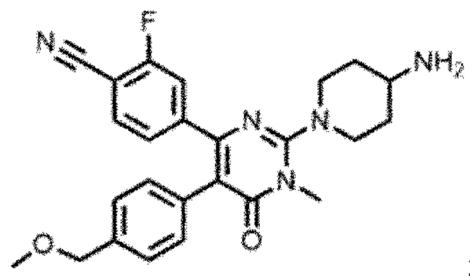
;

25

(iv)



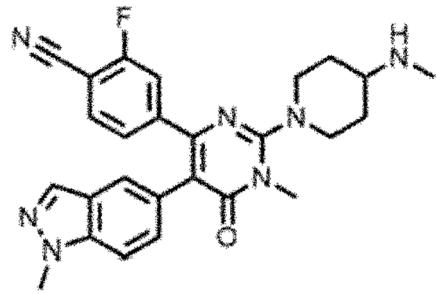
(v)



;

5

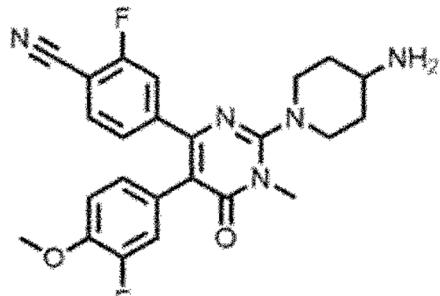
(vi)



;

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:

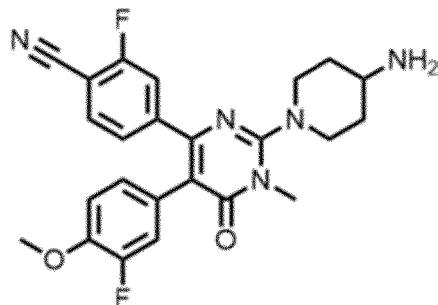
- 20 4-(2-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidropirimidin-4-il)benzonitrilo
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
 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-etyl-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-etyl-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-ciclopentiletilinil-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
 15 2-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-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-diala-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
 20 4-[2-(4-aminopiperidil)-1-metil-6-oxo-5-[6-(trifluorometil)(3-piridil)] hidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo
 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
 25 4-[2-((3R)-3-aminopirrolidinil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxohidropirimidin-4-il]-2-fluorobencenocarbonitrilo
 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-oxohidropirimidin-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-etyl)-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-etyl)-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
 45 4-[2-(4-aminopiperidil)-6-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo(3-hidro pirimidin-5-il)]-2-fluorobenzamida
 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
 55 4-[5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
 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

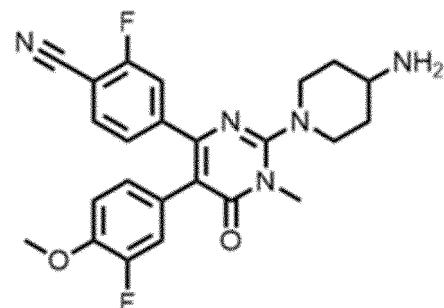
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
2-fluoro-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-benzonitrilo
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
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-fluorobenzonitrilo
4-[2-[1,4]diazepan-1-il-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
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-[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-fluorobenzonitrilo
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
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-fluorobenzonitrilo
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-fluorobenzonitrilo
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-fluorobenzonitrilo
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
4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(1H-indol-5-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
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-fluorobenzonitrilo
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-fluorobenzonitrilo
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
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
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-fluorobenzonitrilo
4-[2'-dimetilamino-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[5,5']bipirimidinil-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
4-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1-metil-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
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-fluorobenzonitrilo
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
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
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
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-benzonitrilo
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-metil-6-oxopirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
4-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(2-hidroxietoxi)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
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
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-ciclopropilmethyl-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo
 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-ciclopropilmethyl-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
 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.

- 5 15. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura de:
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 20 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.
- 25 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:



- 30 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:



- 35 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:

