

DESCRIPCIÓN

INHIBIDORES DE DESMETILASA-1 ESPECÍFICA A LISINA

Referencia cruzada

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 62/046,842, presentada en 5 de septiembre de 2014, cuyos contenidos completos se incorporan aquí por referencia.

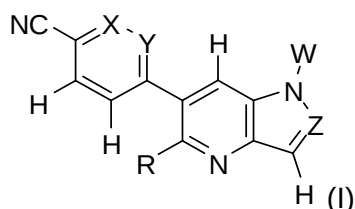
Antecedentes

Subsiste la necesidad en la técnica de un tratamiento efectivo contra el cáncer y enfermedad neoplásica.

- 10 Breve resumen de la invención

- 15 Se proporcionan aquí compuestos derivados heterocíclicos sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y composiciones objeto son útiles para inhibición de desmetilasa-1 específica a lisina (LSD-1). Adicionalmente, los compuestos y composiciones objeto son útiles para el tratamiento de cáncer, tal como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares. Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos aquí se basan en un sistema de anillo heterocíclico central, tal como pirazina, 4-azaindol, 4-azaindazol, pirimidina o pirazol, o similares. Dicho sistema de anillo heterocíclico central se sustituye adicionalmente con un grupo 4-cianofenilo y un grupo heterociclilo.

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



en la que,

X y Y se escogen cada uno independientemente de C-H, C-F, C-CH₃, o N;

- 25 Z se selecciona de C-H o N;

R se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, alcoxi, cicloalquilalquilo, o aralquilo

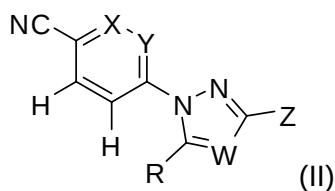
W es -L-G, heterociclilo, o heteroarilo;

L es alquileo;

- 30 G es -N(R¹)₂, heterociclilo, o heteroarilo; y

R¹ es hidrógeno o alquilo.

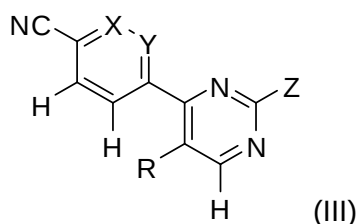
Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

- 5 X y Y se escogen cada uno independientemente de C-H, C-F, C-CH₃, o N;
- W se selecciona de C-H, C-F, C-Cl, C-CH₃, C-CF₃, C-OCH₃, C-OCH₂CH₃, o N;
- Z se selecciona de -G, -CH₂-G, -CH₂-CH₂-G, -N(R¹)-G, -N(R¹)-CH₂-G, -O-G, -O-CH₂-G, o -C(O)N(R²)(R³);
- G es carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;
- 10 R¹ es hidrógeno o alquilo;
- R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, u opcionalmente, R² y R³ se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N;
- 15 R se selecciona de arilo, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, alcoxi, cicloalquilalquiloxi, o aralquiloxi.

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

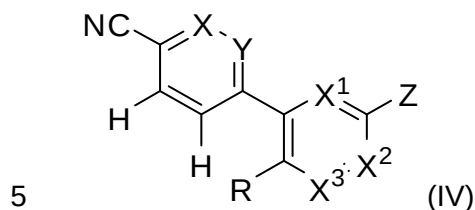


en la que,

- 20 X y Y se escogen cada uno independientemente de C-H, C-F, C-CH₃, o N;
- Z se selecciona de -G, -CH₂-G, -CH₂-CH₂-G, -N(R¹)-G, -N(R¹)-CH₂-G, -O-G, -O-CH₂-G, o -C(O)N(R²)(R³);
- G es carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;
- R¹ es hidrógeno o alquilo;
- 25 R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, u opcionalmente, R² y R³ se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N;

R se selecciona de alcoxi, carbociclilalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquinilo, o carbociclilalquinilo.

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



en la que,

X y Y se escogen cada uno independientemente de C-H, C-F, C-CH₃, o N;

Z se selecciona de -G, -CH₂-G, -CH₂-CH₂-G, -N(R¹)-G, -N(R¹)-CH₂-G, -O-G, -O-CH₂-G, o -C(O)N(R²)(R³);

- 10 X¹, X², y X³ se seleccionan cada uno independientemente de N o C-R⁴; dado que por lo menos uno de X¹, X², o X³ es N;

G es carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

R¹ es hidrógeno o alquilo;

- 15 R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, u opcionalmente, R² y R³ se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃; y

R es arilo, heteroarilo, alquinilo, o cicloalquilalquinileno.

- 20 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la 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 la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 25 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende inhibir la actividad de desmetilasa-1 específica a lisina al exponer la enzima desmetilasa-1 específica a lisina a un compuesto de la Fórmula (I).

Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende inhibir la actividad de desmetilasa-1 específica a lisina al exponer la enzima desmetilasa-1 específica a lisina a un compuesto de la Fórmula (II).

- 5 Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende inhibir la actividad de desmetilasa-1 específica a lisina al exponer la enzima desmetilasa-1 específica a lisina a un compuesto de la Fórmula (III).

Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende inhibir la actividad de desmetilasa-1 específica a lisina al exponer la enzima desmetilasa-1 específica a lisina a un compuesto de la Fórmula (IV).

- 10 Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Incorporación mediante referencia

- 25 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta especificación se incorporan aquí por referencia en la misma medida como si cada publicación individual, patente o solicitud de patente se indicara específica e individualmente para ser incorporada por referencia.

Descripción detallada de la invención

- 30 Como se utiliza aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “y” y “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a “un agente” incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a “la célula” incluye referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas conocidas por aquellos expertos en la técnica, y así sucesivamente. Cuando se utilizan rangos aquí para las propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas de los mismos. El término “aproximadamente” cuando se refiere a un número o rango numérico significa que el número o rango numérico al que se refiere es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y de esta manera el número o rango numérico puede variar entre 1% y 15% del número indicado o rango numérico. El término “que comprende” (y términos relacionados tales como “comprenden” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”) no se pretende que excluyan eso en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descritos aquí, puede “consistir de” o “consistir esencialmente de” las características descritas.
- 40

Definiciones

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

“Amino” se refiere al radical -NH_2 .

5 “Ciano” se refiere al radical -CN .

“Nitro” se refiere al radical -NO_2 .

“Oxa” se refiere al radical -O- .

“Oxo” se refiere al radical =O .

“Tioxo” se refiere al radical =S .

10 “Imino” se refiere al radical =N-H .

“Oximo” se refiere al radical =N-OH .

“Hidrazino” se refiere al =N-NH_2 .

15 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recto o ramificado que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, que tienen desde uno hasta quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{13}$). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C_1). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_8$). En otras realizaciones, un alquilo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_5$). En otras realizaciones, un alquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propil (n-propilo), 1-metiletil (iso-propilo), 1-butil (n-butilo), 1-metilpropil (sec-butilo), 2-metilpropil (iso-butilo), 1,1-dimetiletil (tert-butilo), 1-pentil (n-pentilo). El alquilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a , -SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$ (en el que t es 1 o 2) y $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), carbociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o

trifluorometilo), heterociclicilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo).

- 5 “Alcoxi” se refiere a un radical unido a un átomo de oxígeno de la fórmula –O-alquilo, en la que el alquilo es una cadena alquilo como se definió anteriormente.

“Alquenilo” se refiere a un grupo de radical de cadena de hidrocarburo recto o ramificado que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace doble carbono a carbono, y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, –OR^a, –SR^a, –OC(O)–R^a, –N(R^a)₂, –C(O)R^a, –C(O)OR^a, –C(O)N(R^a)₂, –N(R^a)C(O)OR^a, –OC(O)–N(R^a)₂, –N(R^a)C(O)R^a, –N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), –S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), –S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y –S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), carbociclicilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclico (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclicilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo).

“Alquinilo” se refiere a un grupo de radical de cadena de hidrocarburo recto o ramificado que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace triple carbono a carbono, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo comprende dos a seis átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, –OR^a, –SR^a, –OC(O)–R^a, –N(R^a)₂, –C(O)R^a, –C(O)OR^a, –C(O)N(R^a)₂, –N(R^a)C(O)OR^a, –OC(O)–N(R^a)₂, –N(R^a)C(O)R^a, –N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), –S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), –S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y –S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), carbociclicilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclico (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclicilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo).

o trifluorometilo).

“Alquilenos” o “cadena de alquilenos” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que se une al resto de la molécula a un grupo de radical, que consiste solo de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación y que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. La cadena alquilenos se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo de radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de adhesión de la cadena alquilenos al resto de la molécula y al grupo de radical pueden ser a través de un carbono en la cadena alquilenos o a través de cualesquier dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquilenos comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilenos comprende uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilenos comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilenos comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilenos comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilenos comprende de carbono (por ejemplo, alquilenos C₁). En otras realizaciones, un alquilenos comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilenos comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilenos comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C₃-C₅). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquilenos se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), carbociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo).

“Alquinileno” o “cadena de alquinileno” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solo de carbono y hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace triple carbono a carbono, y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo de radical a través de un enlace sencillo. En ciertas realizaciones, un alquinileno comprende dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₈). En otras realizaciones, un alquinileno comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquinileno comprende dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₂-C₄ o). En otras realizaciones, un alquinileno comprende 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 cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquinileno comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C₃-C₅). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquinileno se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo,

- ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente
- 5 hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), carbociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo),
- 10 heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo).
- 15 “Arilo” se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico al eliminar un átomo de hidrógeno desde un átomo de carbono en el anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático solo contiene hidrógeno y carbono desde cinco hasta dieciocho átomos de carbono, en el que por lo
- 20 menos uno de los anillos en el sistema de anillos es completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π ($4n+2$) deslocalizado, cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del que se derivan los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A
- 25 menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, se entiende que el término “arilo” o el prefijo “ar-” (tal como en “aralquilo”) incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyente independientemente seleccionados de alquilo,
- 30 alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
- 35 $-R^b$, $-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es
- 40 independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de
- 45 alqueno o alqueno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno recta o ramificada, y en la que cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.
- “Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -arilo en el que R^c es una cadena de alqueno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La
- 50 parte de la cadena alqueno del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alqueno. La parte arilo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

“Aralquenilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^d$ -arilo en el que R^d es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquenileno del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

“Aralquinilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$ -arilo, en el que R^e es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquinileno del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.

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

“Carbociclilo” se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillo fusionado o puenteado, que tienen desde tres hasta quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclilo puede ser saturado (es decir, que solo contiene enlaces sencillos C-C) o insaturado (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina como “cicloalquilo”. Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina como “cicloalquenilo.” Ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, se entiende que el término “carbociclilo” incluye radicales carbociclilo que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyente independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo).

pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, se entiende que el término “heterociclilo” incluye radicales heterociclilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquilenos recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenos o alquilenos recta o ramificada, y en la que cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

“N-heterociclilo” o “heterociclilo adherido a N” se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un nitrógeno y en el que el punto de adhesión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical de N-heterociclilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heterociclilo. Ejemplos de dichos radicales N- heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, y imidazolidinilo.

“C-heterociclilo” o “heterociclilo adherido a C” se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un heteroátomo y en el que el punto de adhesión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heterociclilo. Ejemplos de dichos radicales C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

“Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heterociclilo en la que R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo opcionalmente se une al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquilenos del radical heterociclilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

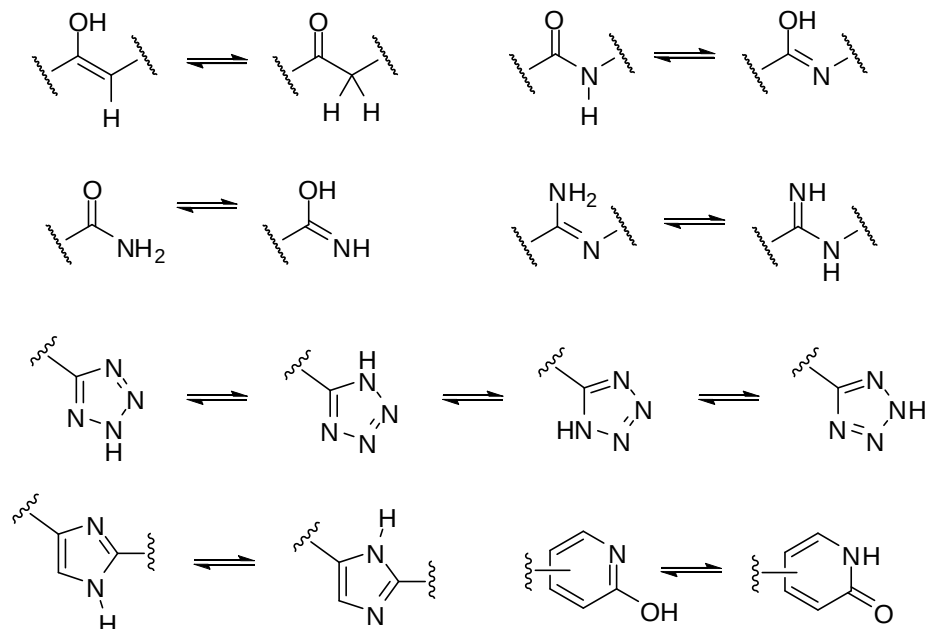
“Heterociclilalcoxi” se refiere a un radical unido a un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heterociclilo en la que R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. Si

el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo opcionalmente se une al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquilenos del radical heterociclilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

“Heteroarilo” se refiere a un radical derivado de un radical de anillo de 3 a 18 miembros que comprende dos a diecisiete átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se utiliza aquí, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos es completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π ($4n+2$) deslocalizado, cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. Se oxida opcionalmente el heteroátomo en el radical heteroarilo. Uno o más átomos de nitrógeno, si está presente, opcionalmente se cuaternizan. El heteroarilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo de los anillos. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, 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, benzotienil (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, 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]pidinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, se entiende que el término “heteroarilo” incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquénilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquénilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquénilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxilo, o trifluorometilo), arilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo,

- metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.
- 10 “N-heteroarilo” se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un nitrógeno y en el que el punto de adhesión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical de heteroarilo. Un radical de N-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.
- 15 “C-heteroarilo” se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y en el que el punto de adhesión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.
- 20 “Heteroarilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo opcionalmente se une al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.
- 25 “Heteroarilalcoxi” se refiere a un radical unido a un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo opcionalmente se une al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.
- 30 Los compuestos divulgados aquí, pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, 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 divulgados aquí se contemplen por esta divulgación. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta divulgación incluya ambos isómeros E y Z geométricos (por ejemplo, cis o trans.) De la misma forma, también se pretende que se incluyan todos los posibles isómeros, así como sus mezclas racémicas y formas ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. El término “isómero geométrico” se refiere a isómeros E o Z geométricos (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace alqueno. El término “isómero de posición” se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como
- 35 isómeros orto, meta y para alrededor de un anillo de benceno.
- 40
- 45 Un “tautómero” se refiere a una molécula en la que es posible un cambio de protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados aquí, en ciertas realizaciones, existen como tautómeros. En circunstancias en

las que es posible tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de diversos factores, que incluyen el estado físico, temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



- 5 “Opcional” u “opcionalmente” significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos cuando ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.
- 10 La “sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de adición de ácido y de base. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos derivados de heterocíclicos sustituidos que se describen aquí abarque todas y cualesquier formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos aquí son sales de adición de ácido
- 15 farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

- “La sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxi alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo,
- 20 ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Por lo tanto las sales de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros,
 - 25 bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos,
 - 30

toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos, y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997) que se incorpora aquí mediante referencia). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se pueden preparar al poner 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 las que un experto en la materia está familiarizado.

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

Como se utiliza aquí, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se utilizan de forma intercambiable aquí. Estos términos se refieren a un método para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está siendo tratado. También, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente aún está afectado con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, a pesar de que no se haya realizado el diagnóstico de esta enfermedad.

Se entiende que "profármaco" indica un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis a un compuesto biológicamente activo descrito aquí. De esta manera, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte in vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

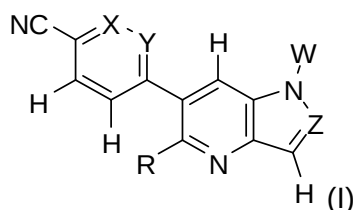
Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., et al, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, las cuales se incorporan aquí completamente como referencia.

Se entiende que el término “profármaco” también incluye cualesquier portadores unidos covalentemente, que liberan el compuesto activo in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe aquí, se pueden preparar al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de una manera tal que se dividen las modificaciones, ya sea en manipulación de rutina o in vivo, al compuesto progenitor activo. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco del compuesto activo a un sujeto mamífero, se divide para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

Compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

Se describen aquí compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que son inhibidores de desmetilasa-1 específica a lisina. Estos compuestos, y composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedad neoplásica. Los compuestos descritos aquí son útiles para tratar cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares.

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



en la que,

X y Y se escogen cada uno independientemente de C-H, C-F, C-CH₃, o N;

Z se selecciona de C-H o N;

R se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, alcoxi, cicloalquilalquiloxi, o aralquiloxi

W es -L-G, heterociclilo, o heteroarilo;

L es alquileo;

G es -N(R¹)₂, heterociclilo, o heteroarilo; y

R¹ es hidrógeno o alquilo.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, alcoxi, cicloalquilalquiloxi, o aralquiloxi.

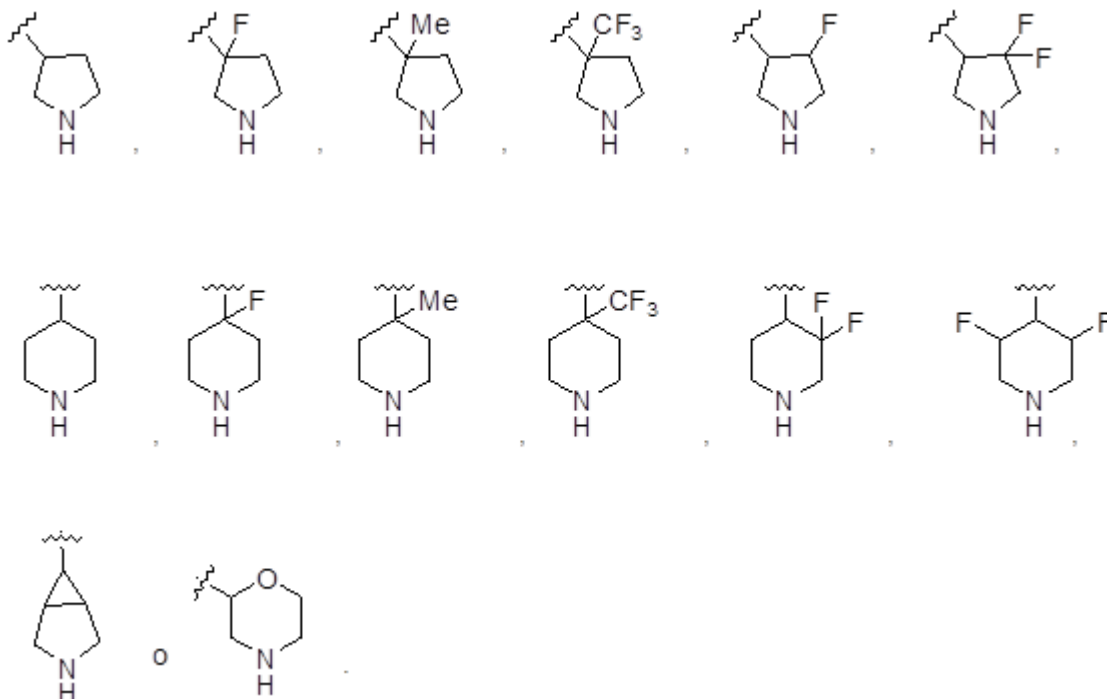
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es C-H. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es N.

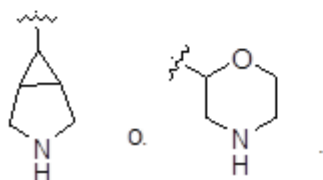
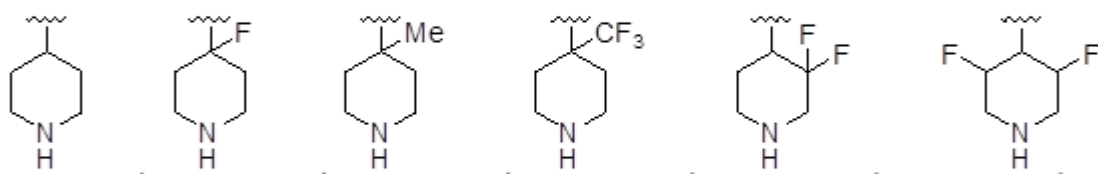
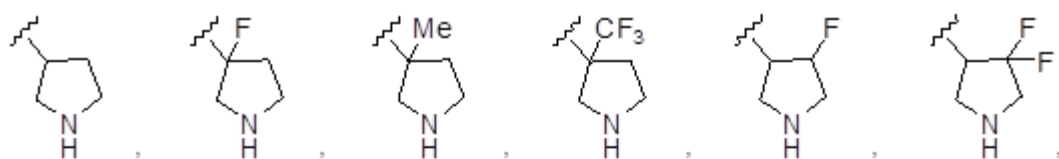
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es L-G. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es heterocíclico.

farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es L-G, y el G es $-N(\text{alquilo})_2$.

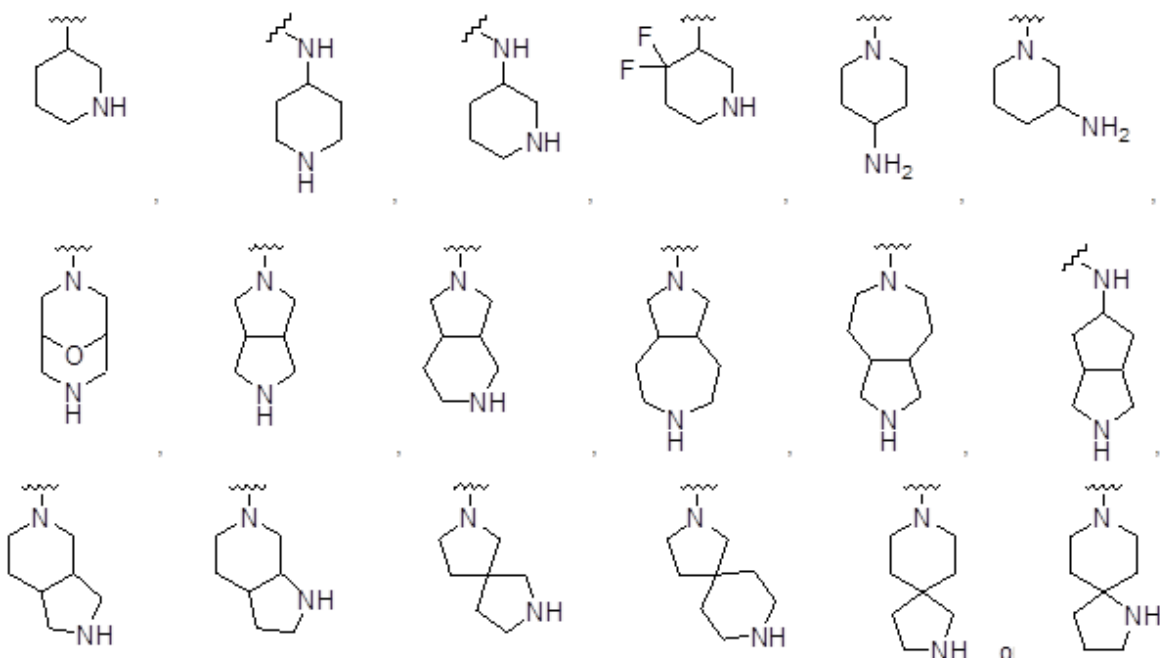
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es L-G, el G es un heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es L-G, el G es un heterociclilo, el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno y el heterociclilo que contiene nitrógeno es un heterociclilo de 5 o 6 miembros. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es L-G, el G es un heterociclilo y el heterociclilo se selecciona de:



Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es un heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es un heterociclilo, el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno y el heterociclilo que contiene nitrógeno es un heterociclilo de 5 o 6 miembros. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es un heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno seleccionado de:



Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno, y el heterociclilo se selecciona de:



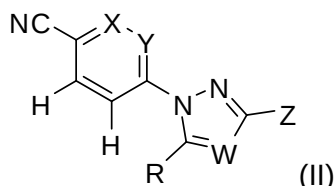
5

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el R es un grupo arilo o un grupo heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el R es un grupo arilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la

10

estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo fenilo opcionalmente sustituido se selecciona de 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, o 4-trifluorometilfenilo.

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



en la que,

X y Y se escogen cada uno independientemente de C-H, C-F, C-CH₃, o N;

W se selecciona de C-H, C-F, C-Cl, C-CH₃, C-CF₃, C-OCH₃, C-OCH₂CH₃, o N;

- 10 Z se selecciona de -G, -CH₂-G, -CH₂-CH₂-G, -N(R¹)-G, -N(R¹)-CH₂-G, -O-G, -O-CH₂-G, o -C(O)N(R²)(R³);

G es carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

R¹ es hidrógeno o alquilo;

- 15 R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, u opcionalmente, R² y R³ se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N;

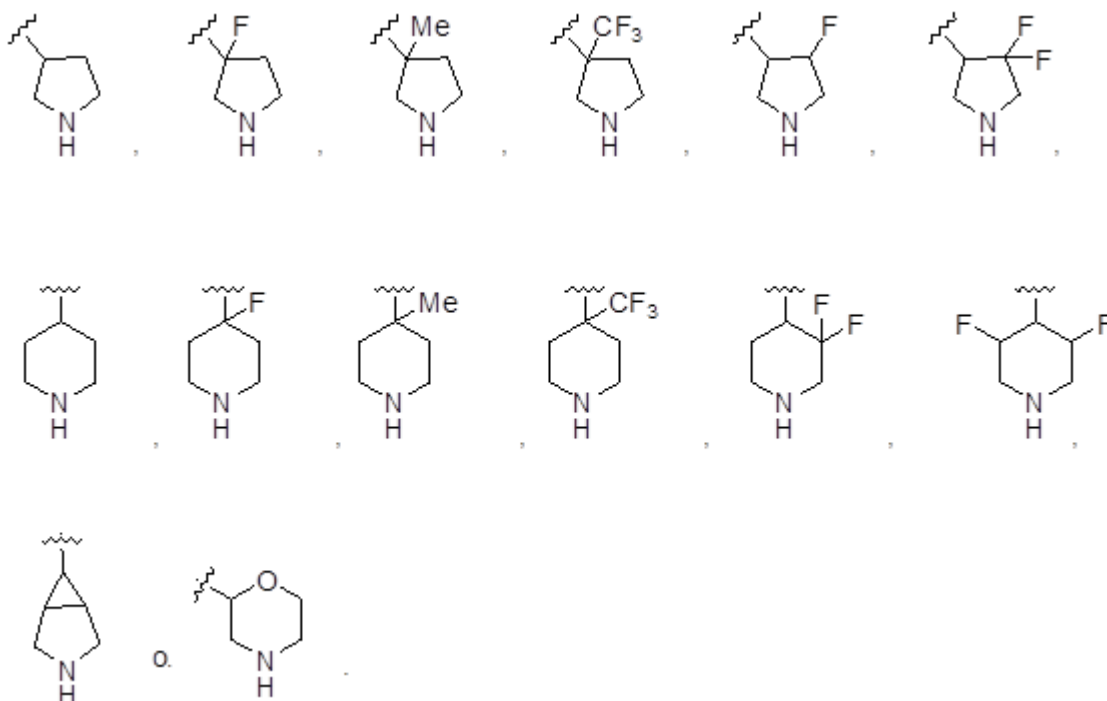
R se selecciona de arilo, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, alcoxi, cicloalquilalquilo, o aralquilo.

- 20 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-H. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-F. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-CH₃. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es C-H. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es C-F. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es C-CH₃. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-H y Y es C-H. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es C-H. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente

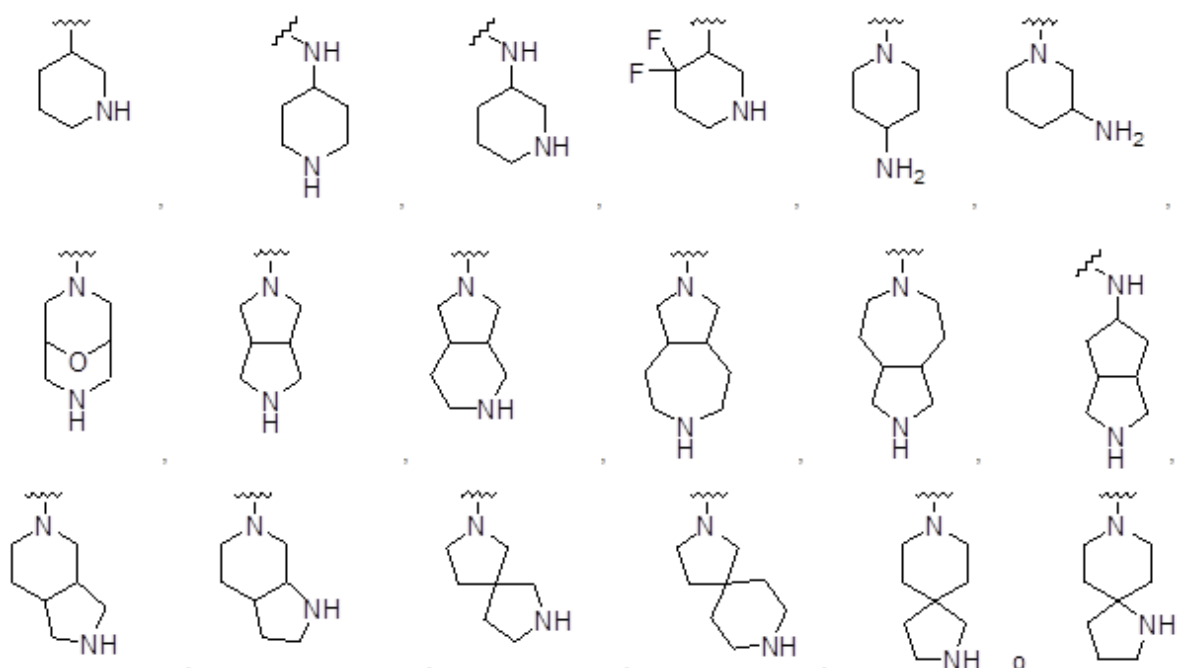
- aceptable del mismo, en el que X es C-H y W es N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-H y W es C-H. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-H, Y es C-H, y W es N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-H, Y es C-H, y W es C-H.
- 5 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{G}$. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{O}-\text{G}$. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2-\text{G}$.
- 10 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{G}$. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G}$.
- 15 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{CH}_2-\text{G}$. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{G}$.
- 20 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, y R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, y R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, o heterociclilo.
- 25 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, y R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, o heterociclilo.
- 30 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, R^2 y R^3 ambos son alquilo, y R^2 y R^3 se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, R^2 y R^3 ambos son alquilo, R^2 y R^3 se unen para formar un heterociclilo ligado a N, y el heterociclilo se selecciona de un grupo piperidinilo, piperizinilo, morfolinilo, o pirrolidinilo opcionalmente.
- 35 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2-\text{G}$, y R^1 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{G}$, y R^1 es hidrógeno.
- 40 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2-\text{G}$, y R^1 es alquilo.
- 45

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-N(R^1)-CH_2-G$, R^1 es alquilo, y el alquilo es un alquilo C_1-C_4 . Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-N(R^1)-G$, y R^1 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-N(R^1)-G$, R^1 es alquilo, y el alquilo es un alquilo C_1-C_4 .

- 10 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno, y el heterociclilo que contiene nitrógeno es un heterociclilo de 5 o 6 miembros. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo, y el heterociclilo se selecciona de:



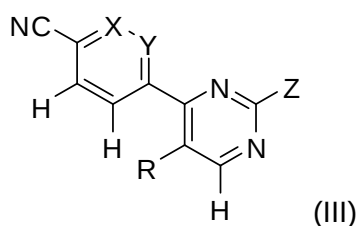
- 20 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno, y el heterociclilo se selecciona de:



Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo, y el heterociclilo se selecciona de un grupo piperdinilo, piperizinilo, morfolinilo, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo, alcoxi, cicloalquilalquilo, o aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es arilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es arilo, y el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es arilo, el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y el grupo fenilo opcionalmente sustituido se selecciona de 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, o 4-trifluorometilfenilo.

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



en la que,

X y Y se escogen cada uno independientemente de C-H, C-F, C-CH₃, o N;

Z se selecciona de -G, -CH₂-G, -CH₂-CH₂-G, -N(R¹)-G, -N(R¹)-CH₂-G, -O-G, -O-CH₂-G, o

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3);$

G es carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

R^1 es hidrógeno o alquilo;

- 5 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, u opcionalmente, R^2 y R^3 se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N;

R se selecciona de alcoxi, carbociclilalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquinilo, o carbociclilalquinilo.

- 10 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-H. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-F. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-CH₃. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es C-H. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es C-F. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es C-CH₃. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es C-H y Y es C-H.
- 15
- 20
- 25

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -O-CH₂-G.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -O-G.

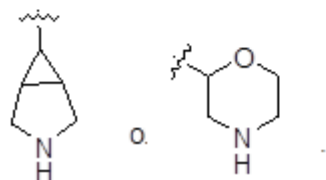
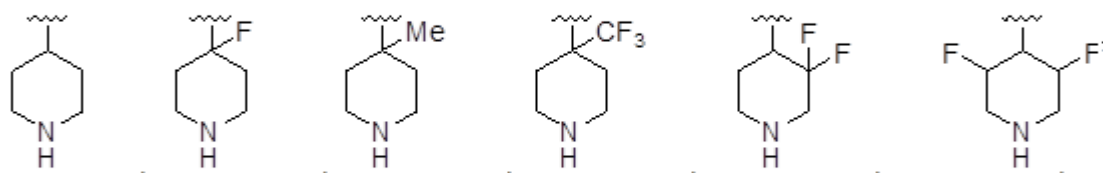
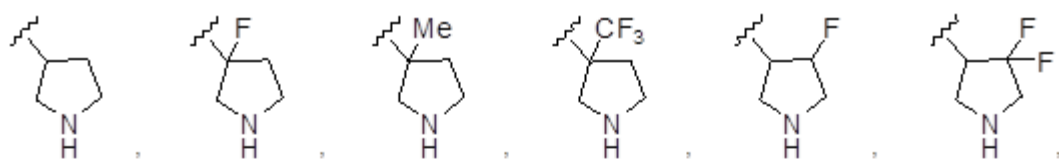
- 30 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -N(R¹)-CH₂-G. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -N(R¹)-CH₂-G, y R¹ es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -N(R¹)-CH₂-G, y R¹ es alquilo.
- 35

- Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -N(R¹)-G. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -N(R¹)-G, y R¹ es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -N(R¹)-G, y R¹ es alquilo.
- 40

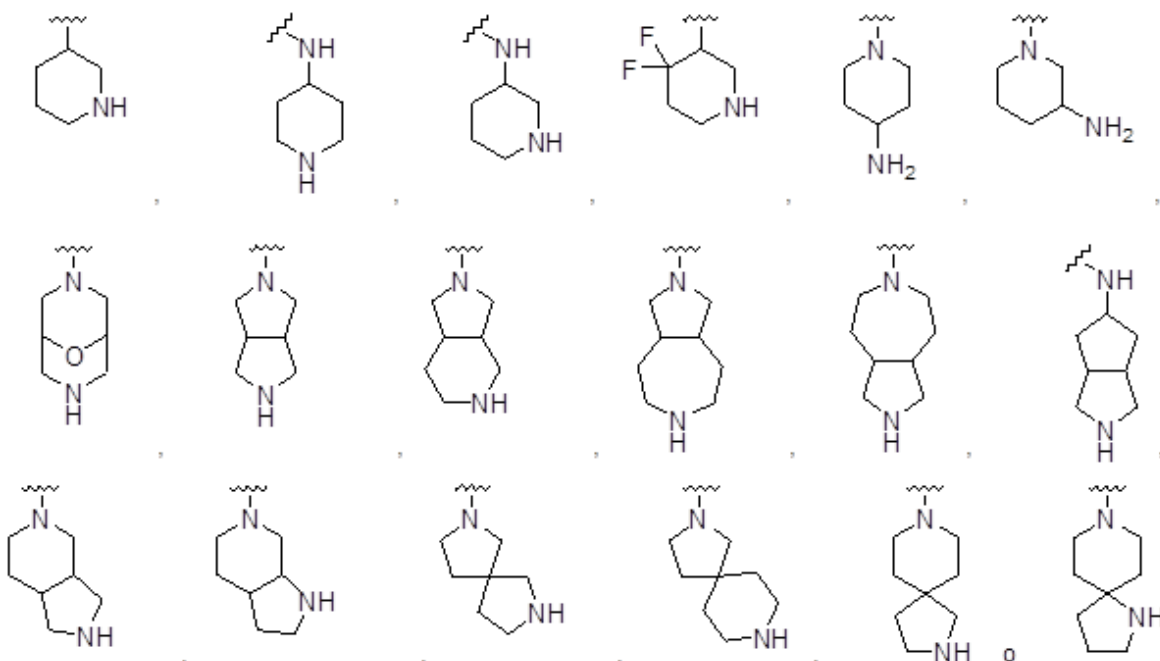
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -CH₂-CH₂-G. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{CH}_2\text{-G}$. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{G}$. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$.

- 5
- Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, y R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, y R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, o heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, y R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, o heterociclilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, y R^2 y R^3 se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, R^2 y R^3 se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N, y el heterociclilo se selecciona de un grupo piperdinilo, piperizinilo, morfolinilo, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, R^2 y R^3 ambos son alquilo, y R^2 y R^3 se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno, y el heterociclilo que contiene nitrógeno es un heterociclilo de 5 o 6 miembros. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno, y el heterociclilo se selecciona de:



Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno, y el heterociclilo se selecciona de:



5

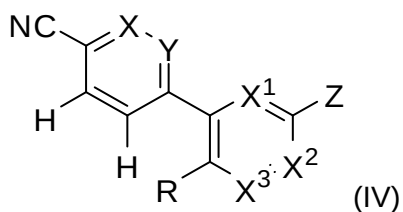
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es un heterociclilo, y el heterociclilo se selecciona de un grupo piperidinilo, piperizinilo, morfolinilo, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

10 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se selecciona de alquililo, o

carbociclilalquinilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se selecciona de alcoxi, o carbociclilalquiloxi. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se selecciona de heteroarilo, o heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se selecciona de carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, o aralquilo.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es arilo. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es arilo, y el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es arilo, y el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido escogido de 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, o 4-trifluorometilfenilo.

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



en la que,

X y Y se escogen cada uno independientemente de C-H, C-F, C-CH₃, o N;

Z se selecciona de -G, -CH₂-G, -CH₂-CH₂-G, -N(R¹)-G, -N(R¹)-CH₂-G, -O-G, -O-CH₂-G, o -C(O)N(R²)(R³);

X¹, X², y X³ se seleccionan cada uno independientemente de N o C-R⁴; dado que por lo menos uno de X¹, X², o X³ es N;

G es carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

R¹ es hidrógeno o alquilo;

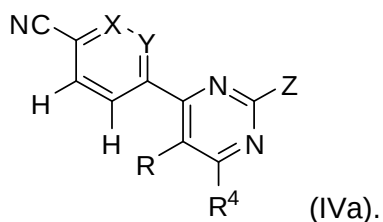
R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, u opcionalmente, R² y R³ se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃; y

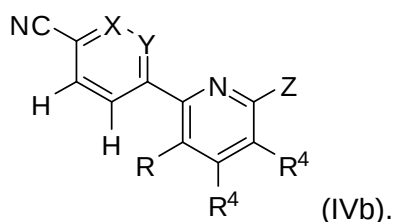
R es arilo, heteroarilo, alquinilo, o cicloalquilalquinileno.

Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R es arilo, o heteroarilo.

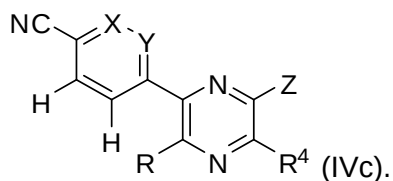
Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que la Fórmula (IV) se representa por la Fórmula (IVa):



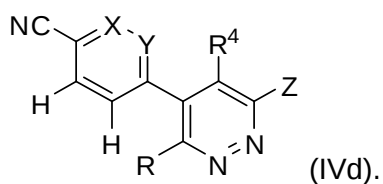
- 5 Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que la Fórmula (IV) se representa por la Fórmula (IVb):



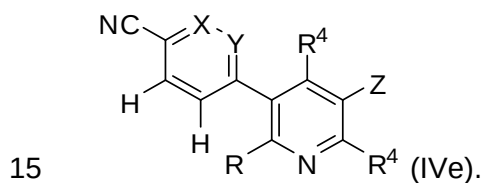
Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que la Fórmula (IV) se representa por la Fórmula (IVc):



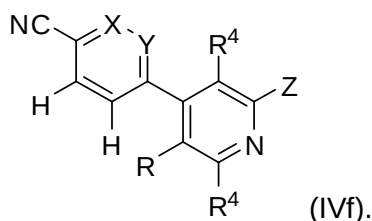
- 10 Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que la Fórmula (IV) se representa por la Fórmula (IVd):



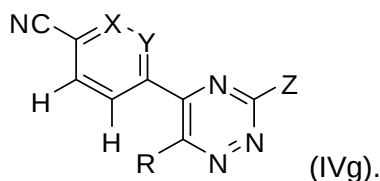
Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que la Fórmula (IV) se representa por la Fórmula (IVe):



Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que la Fórmula (IV) se representa por la Fórmula (IVf):



Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que la Fórmula (IV) se representa por la Fórmula (IVg):



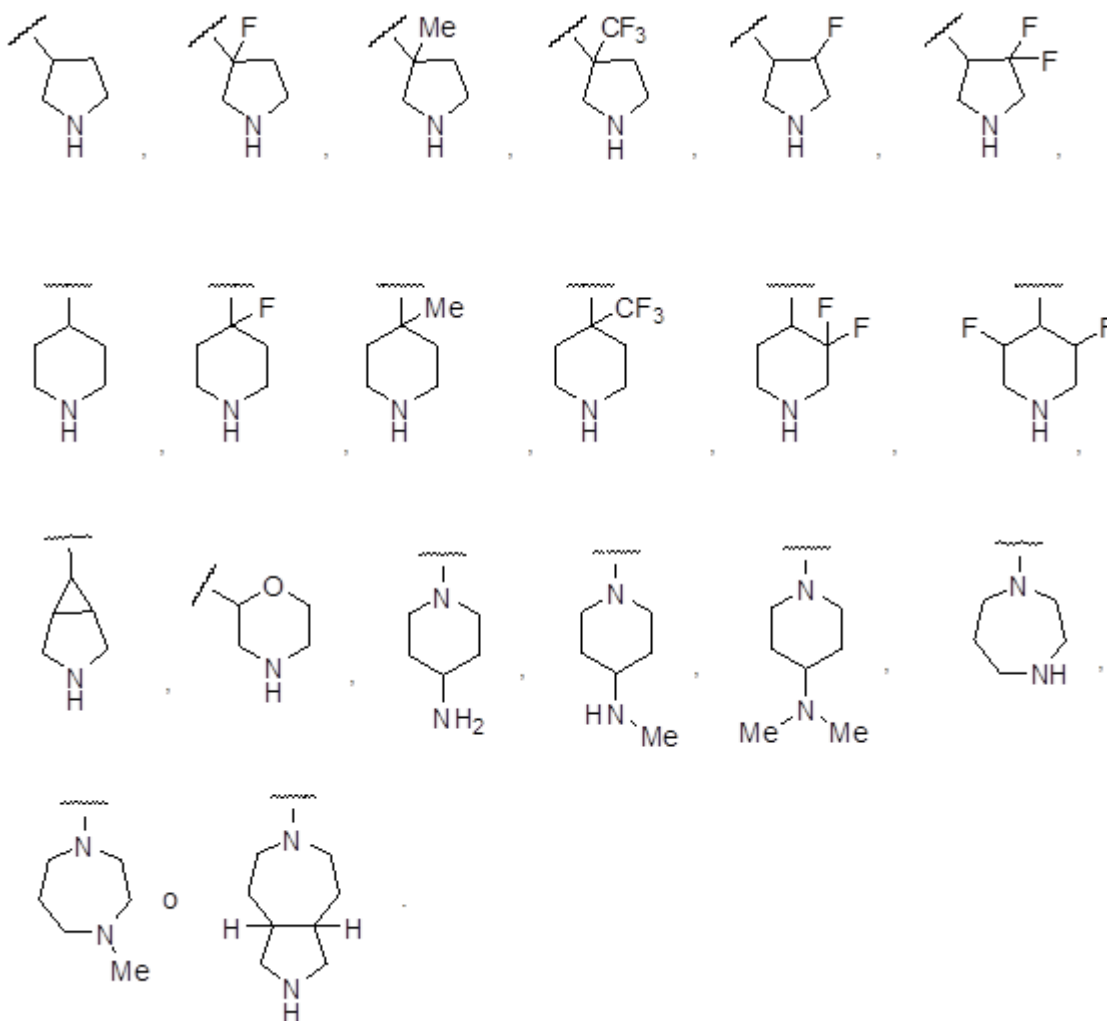
- 5 Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que X es C-H. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que X es C-F. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que X es C-CH₃. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que X es N. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Y es C-H. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Y es C-F. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Y es C-CH₃. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Y es N. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que X es C-H y Y es C-H.

- 20 Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -O-CH₂-G. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -O-G. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -N(R¹)-CH₂-G. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -N(R¹)-G. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -CH₂-CH₂-G. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -CH₂-G. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -G. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -C(O)N(R²)(R³). Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -C(O)N(R²)(R³), y R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -C(O)N(R²)(R³), y R² y R³ se seleccionan independientemente de heterociclilo o heterociclilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que Z es -C(O)N(R²)(R³), y R² y R³ se unen para formar un sistema de anillo heterociclilo ligado a N.

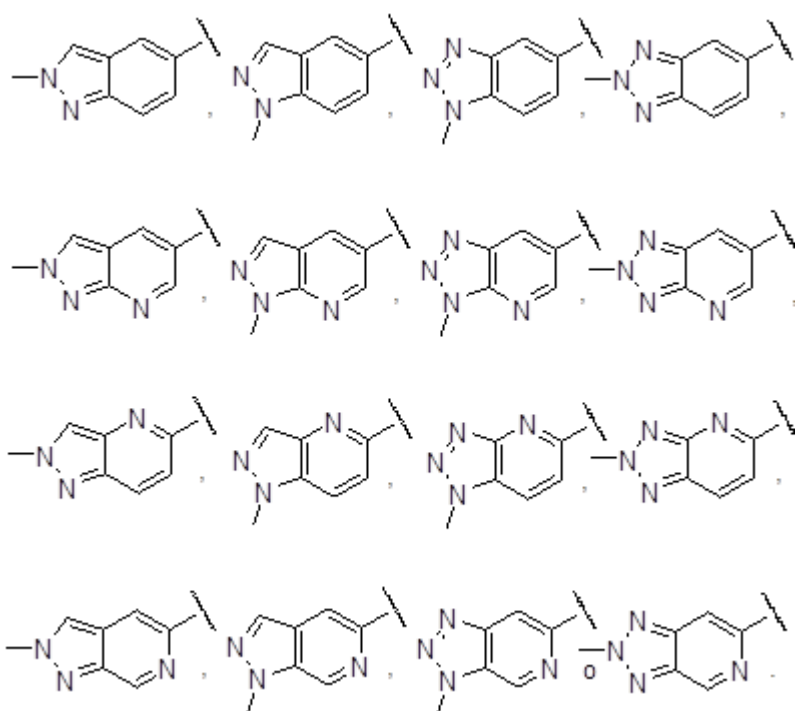
Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R^1 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R^1 es alquilo.

- 5 Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R^4 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R^4 es alcoxi C_1-C_3 .

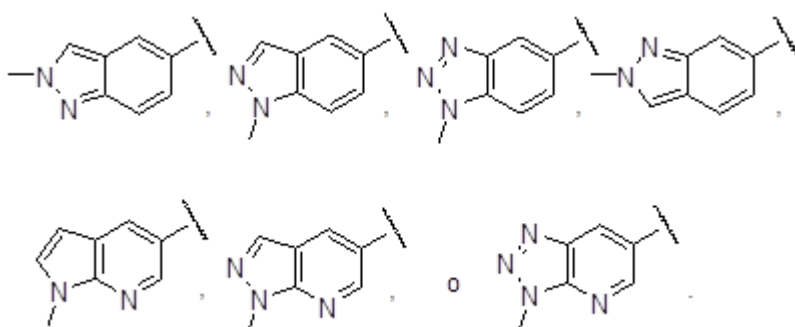
- 10 Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que G es un heterociclilo. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que G es un heterociclilo que contiene nitrógeno y el heterociclilo que contiene nitrógeno es un heterociclilo de 5 o 6 miembros. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que G es un heterociclilo, y el heterociclilo se selecciona de:



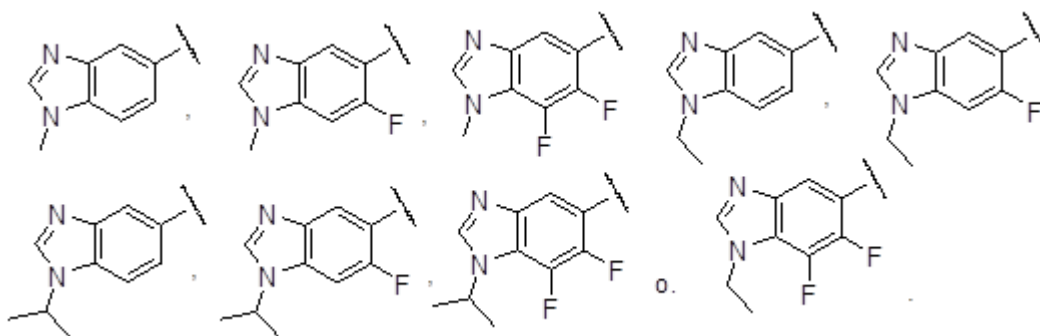
Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R se selecciona de:



- 5 Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R se selecciona de:



Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R es arilo. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto, o sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido escogido de 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, o 4-trifluorometilfenilo. Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IV), en la que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido escogido de 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, o 3-cloro-4-metoxifenilo.

Otra realización proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la Fórmula (IVc), escogida de:

- 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,
- 10 2-fluoro-4-[3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo,
- 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,
- 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,
- 15 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,
- 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,
- 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,
- 20 2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilbenzotriazol-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo,
- 4-{3-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-6-[4-(metilamino)piperidil]pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo,
- 25 4-{3-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-6-[4-(metilamino)piperidil]pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo,
- 2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilpirazolo[5,4-b]piridin-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo,
- 4-{6-[4-(dimetilamino)piperidil]-3-(2-metil(2H-indazol-5-il))pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo,
- 30 2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo,
- 4-[3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,
- 2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo,
- 35 2-fluoro-4-[3-[2-(1-hidroxiciclopentil)etilil]-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo,

2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo,

2-fluoro-4-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo,

- 5 2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo,

2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo,

- 10 4-[3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,

4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,

4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,

- 15 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,

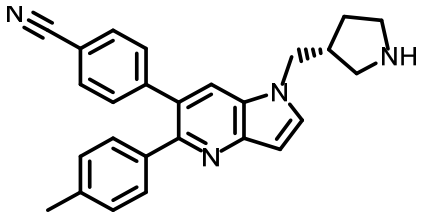
4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo,

- 20 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6,7-difluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo, o

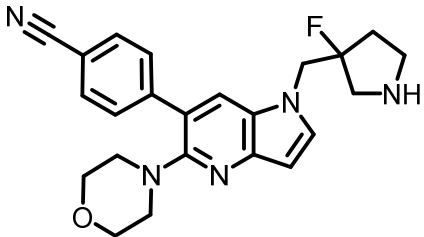
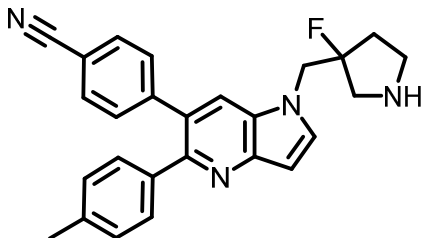
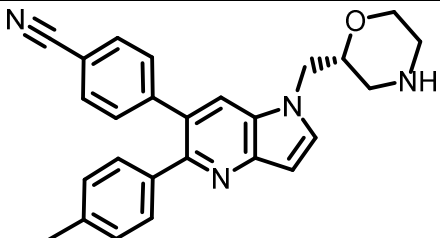
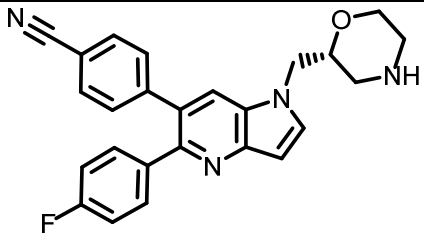
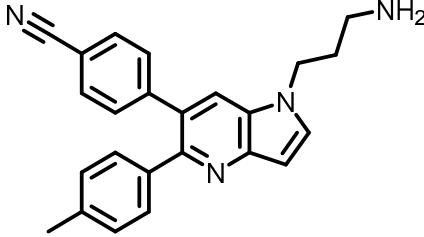
4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo.

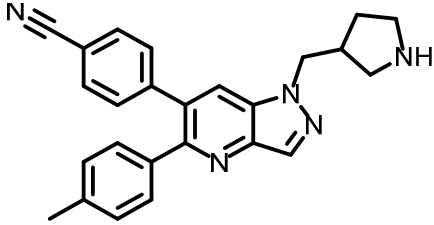
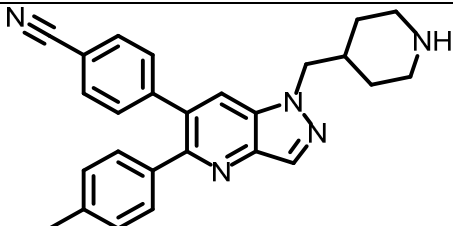
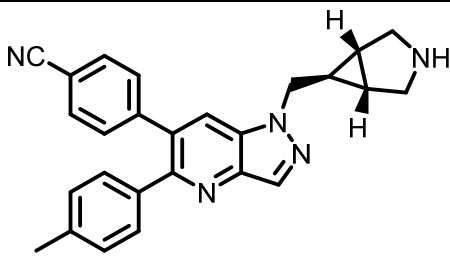
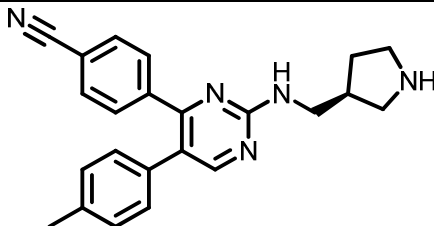
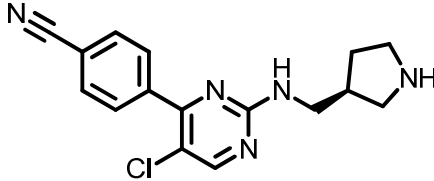
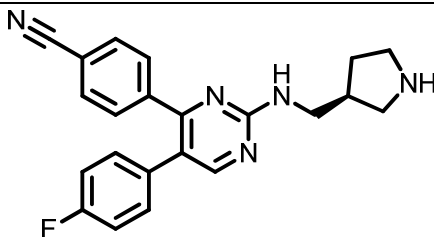
En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito aquí tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1.

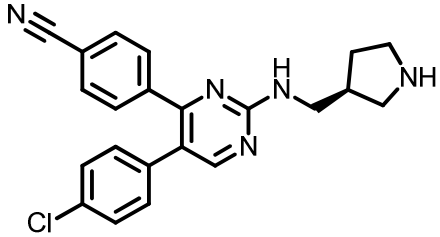
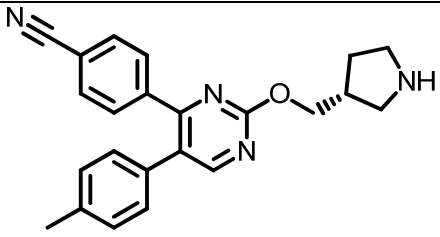
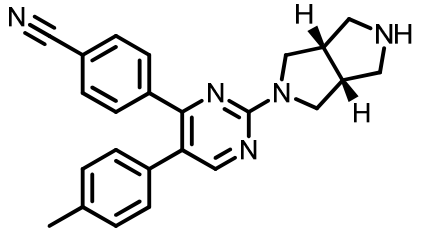
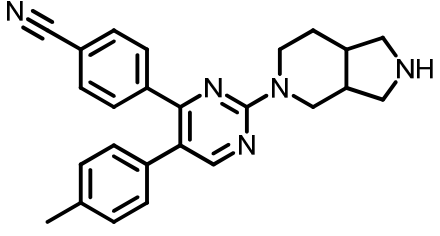
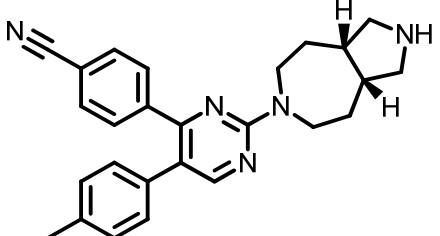
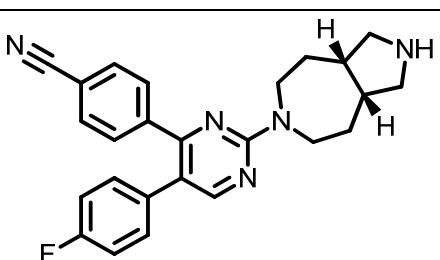
- 25 TABLA 1

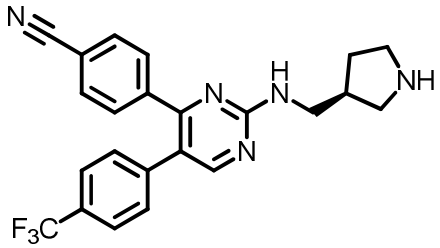
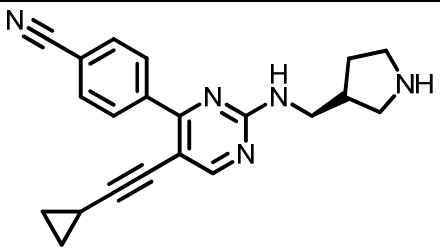
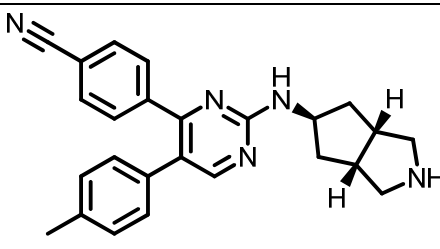
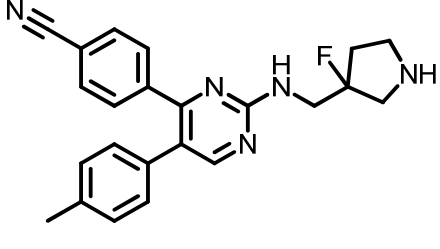
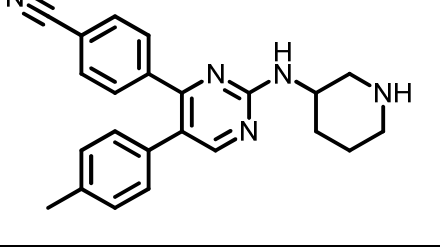
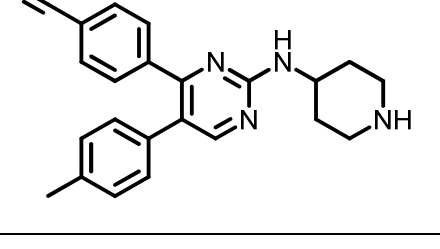
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
1		4-[5-(4-metilfenil)-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo

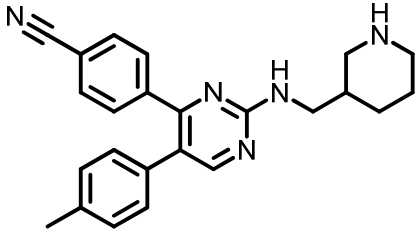
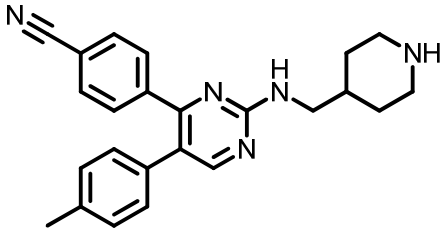
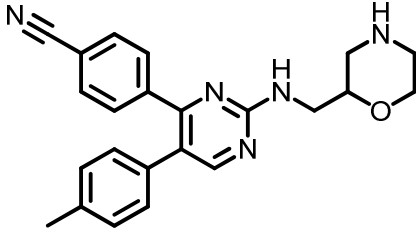
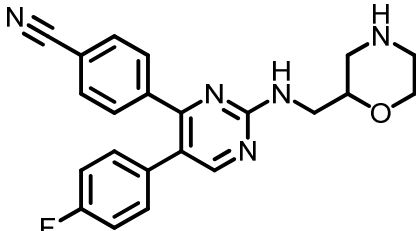
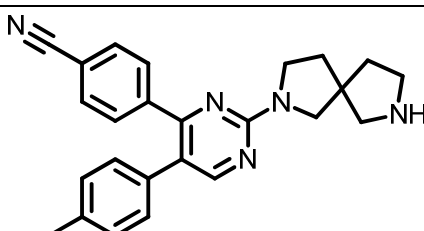
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
2		4-[5-cloro-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
3		4-[5-(4-metilfenil)-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
4		4-[5-cloro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
5		4-[5-(4-fluorofenil)-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
6		4-[5-morfolin-4-il-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
7		4-[5-morfolin-4-il-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
8		4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-yl)metil]-5-morfolin-4-il]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
9		4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-yl)metil]-5-(4-metilfenil)]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
10		4-[5-(4-metilfenil)-1-[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
11		4-[5-(4-fluorofenil)-1-[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
12		4-[1-(3-aminopropil)-5-(4-metilfenil)]pirrolo[3,2-b]piridina-6-il]benzonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
13		4-[5-(4-metilfenil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
14		4-[5-(4-metilfenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
15		4-[1-[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
16		4-[5-(4-metilfenil)-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo
17		4-(5-cloro-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino)pirimidin-4-il]benzonitrilo
18		4-[5-(4-fluorofenil)-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
19		4-[5-(4-clorofenil)-2-[[3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo
20		4-[5-(4-metilfenil)-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetoxi]pirimidin-4-il]benzonitrilo
21		4-{2-[(3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo
22		4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo
23		4-{2-[(3aR,8aS)-decahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo
24		4-{2-[(3aR,8aS)-decahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
25		4-(2-[[[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]benzonitrilo
26		4-[5-(2-ciclopropiletinil)-2-[[[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo
27		4-(2-[[[(3aR,5S,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]amino}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo
28		(±)-4-(2-[[[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]amino}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo
29		(±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo
30		4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo

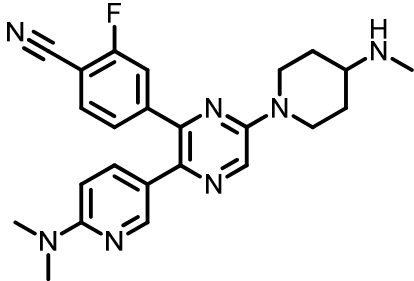
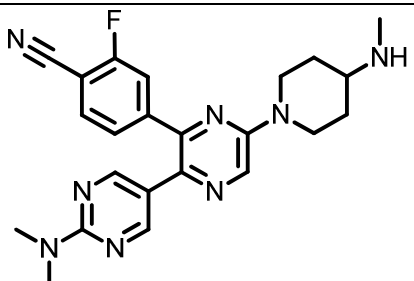
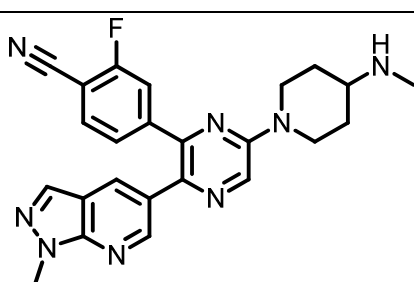
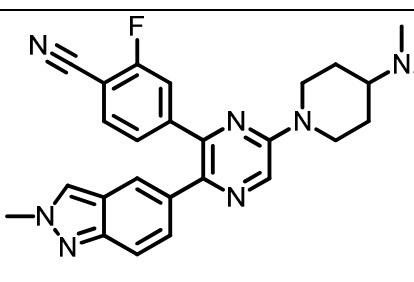
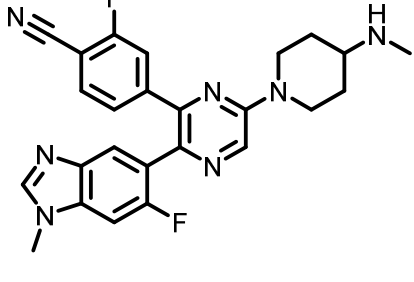
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
31		(±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo
32		4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-4-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo
33		(±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(morfolin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo
34		(±)-4-[5-(4-fluorofenil)-2-[(morfolin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo
35		4-(2-{2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
36		4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo
37		4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-2-il}]pirimidin-4-il]benzonitrilo
38		4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-5-il}]pirimidin-4-il]benzonitrilo
39		4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo
40		4-(2-{1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo
41		4-[5-(4-metilfenil)-2-{9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il}]pirimidin-4-il]benzonitrilo

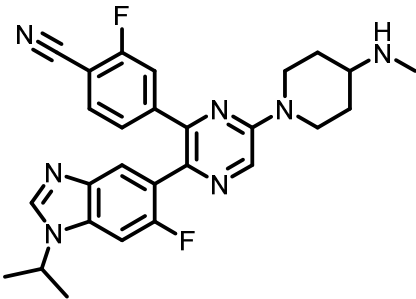
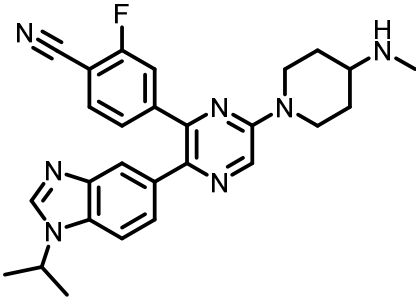
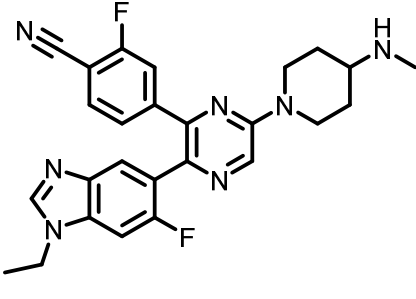
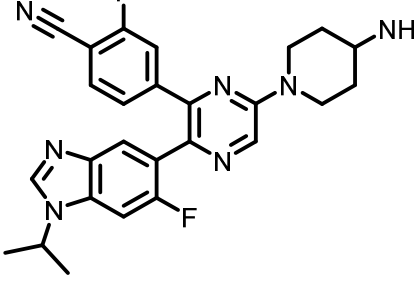
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
42		4-[5-(4-fluorofenil)-2-{9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl}pirimidin-4-il]benzonitrilo
43		4-[5-(4-metilfenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetilamino)pirazol-1-il]benzonitrilo
44		4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo
45		4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo
46		4-[5-(4-metilfenil)-3-(piperidin-4-ilmetilamino)pirazol-1-il]benzonitrilo

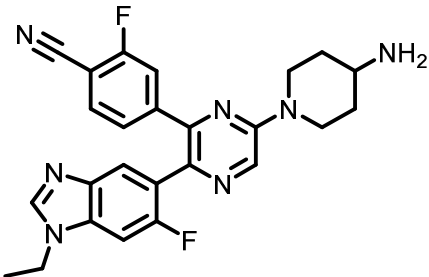
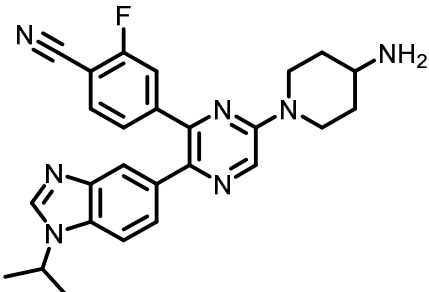
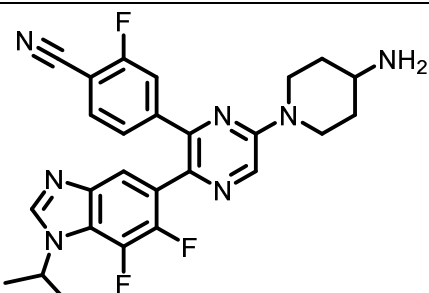
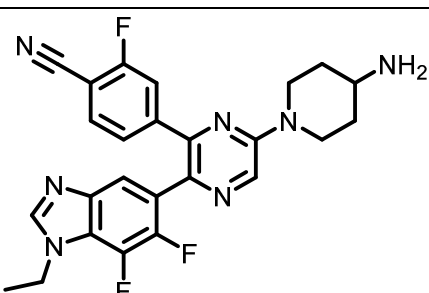
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
47		4-[3-[[[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metilamino]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo
48		4-[5-(4-metilfenil)-1-piperidin-4-il]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
49		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
50		2-fluoro-4-[3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo
51		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo

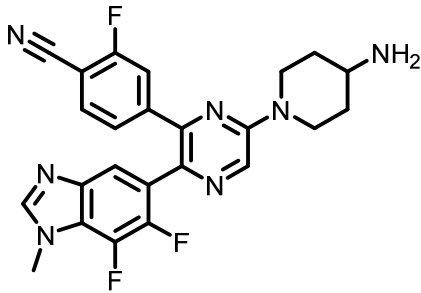
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
52		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
53		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
54		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
55		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
56		2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilbenzotriazol-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
57		4-{3-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-6-[4-(metilamino)piperidil]pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo
58		4-{3-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-6-[4-(metilamino)piperidil]pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo
59		2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilpirazolo[5,4-b]piridin-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo
60		4-{6-[4-(dimetilamino)piperidil]-3-(2-metil(2H-indazol-5-il))pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo
61		2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
62		4-[3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
63		2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo
64		2-fluoro-4-[3-[2-(1-hidroxiciclopentil)etinil]-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo
65		2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo
66		2-fluoro-4-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
67		2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo
68		2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo
69		4-[3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
70		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo

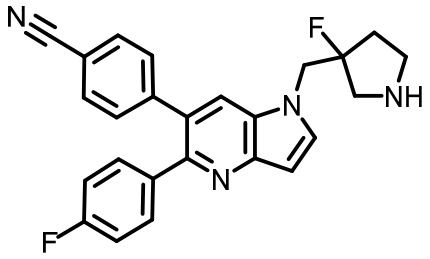
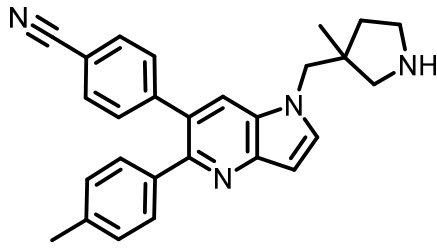
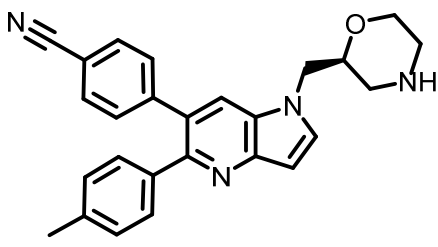
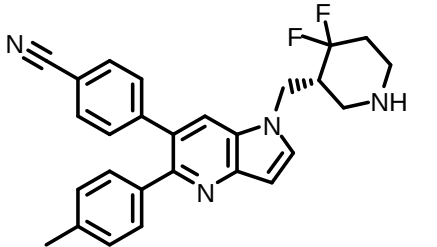
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
71		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
72		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
73		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
74		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6,7-difluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo

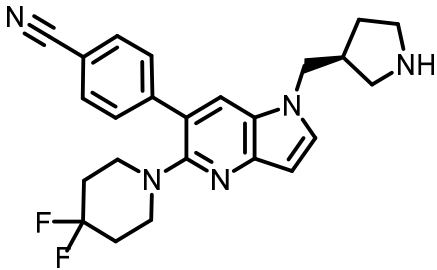
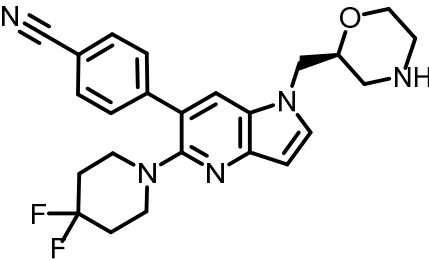
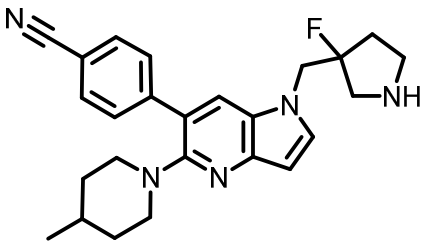
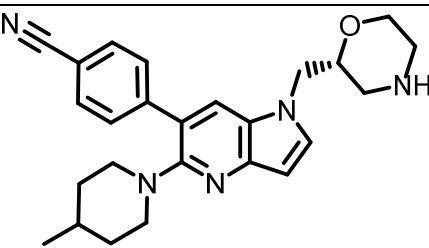
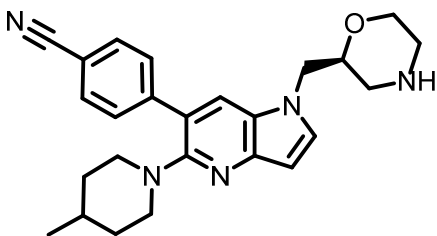
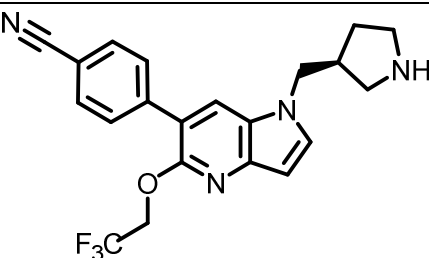
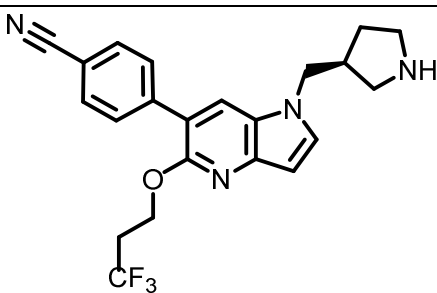
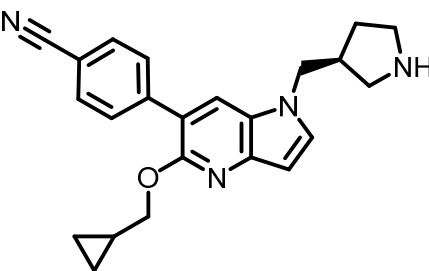
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
75		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo

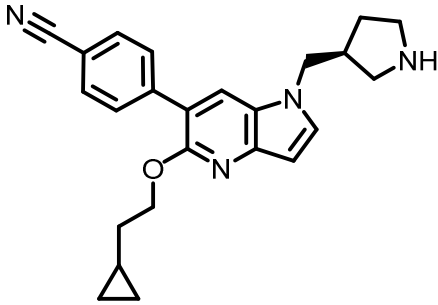
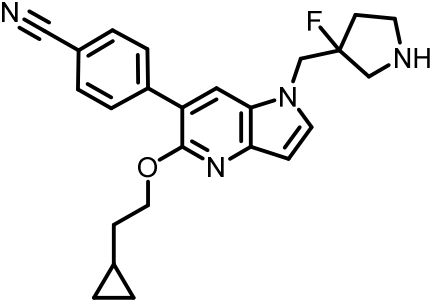
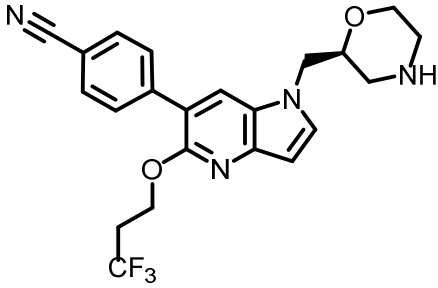
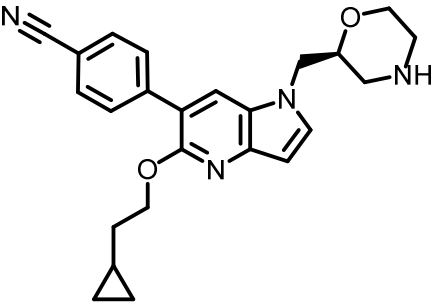
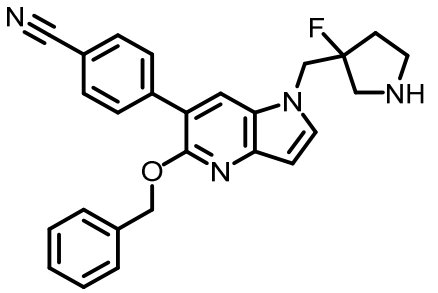
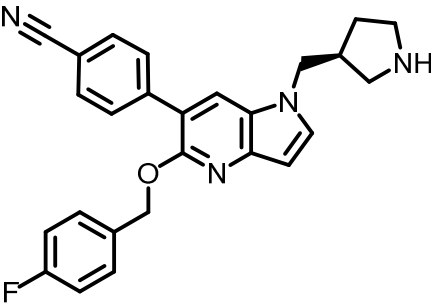
En algunas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito aquí tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2.

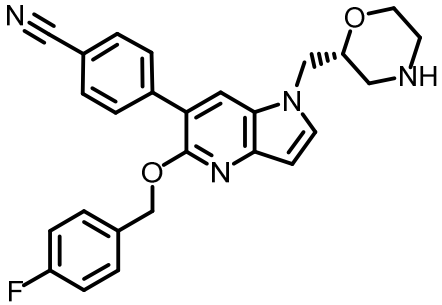
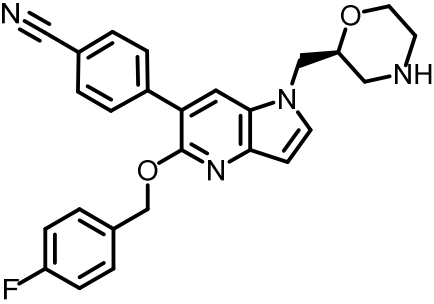
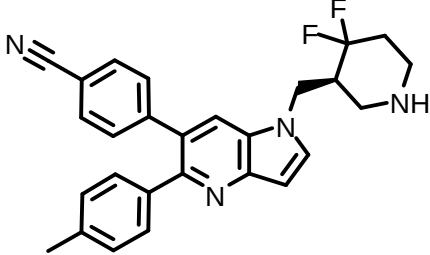
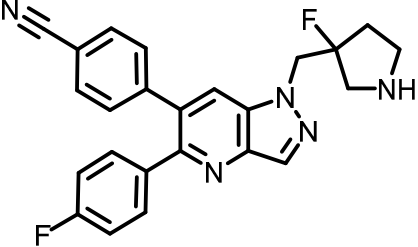
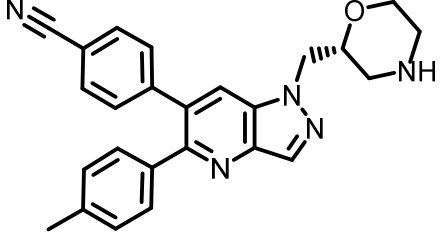
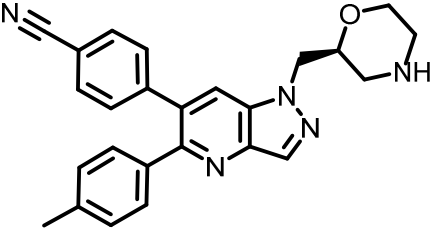
TABLA 2

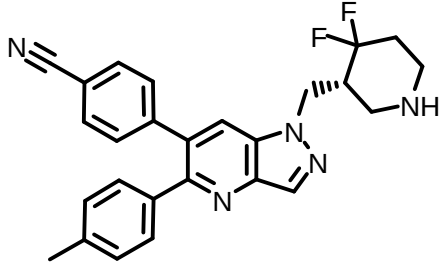
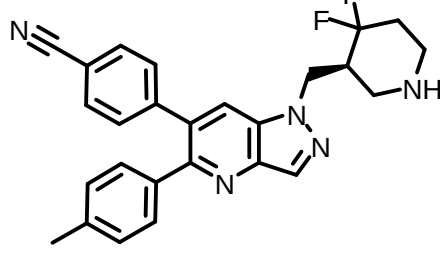
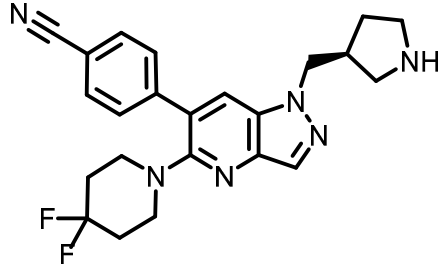
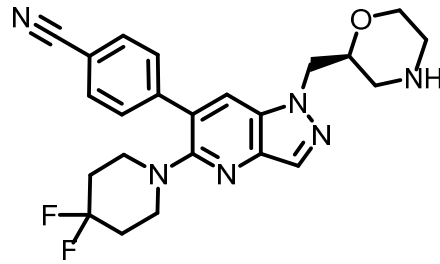
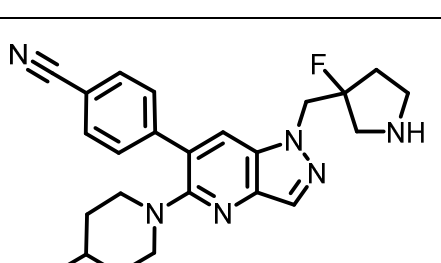
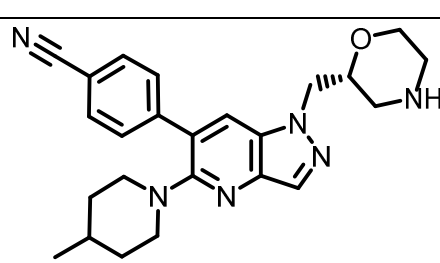
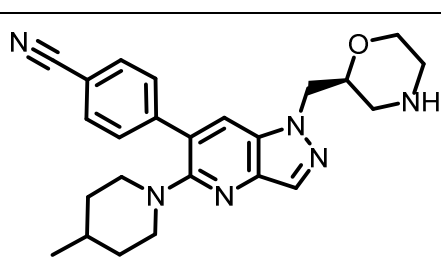
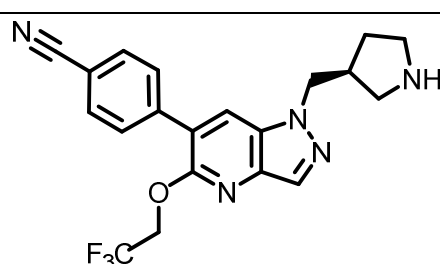
5

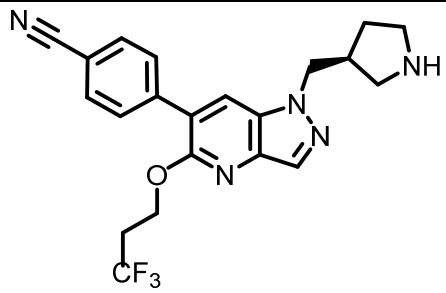
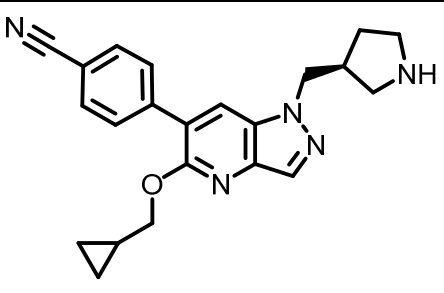
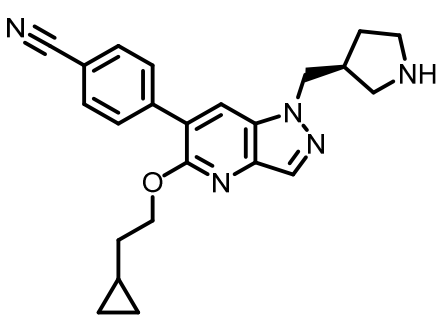
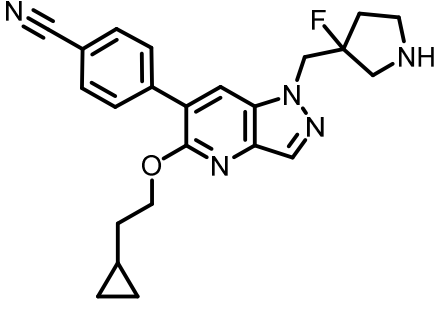
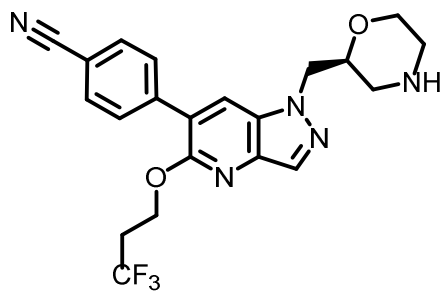
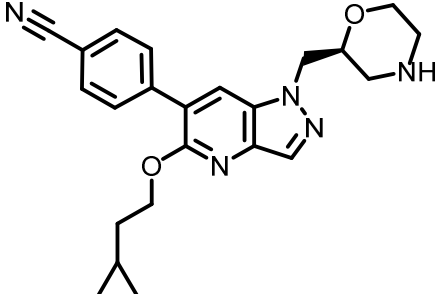
 4-[5-(4-fluorofenil)-1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-metilfenil)-1-[(3-metilpirrolidin-3-il)metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[5-(4-metilfenil)-1-[(2S)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[1-[(3R)-4,4-difluoropiperidin-3-il]metil]-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo

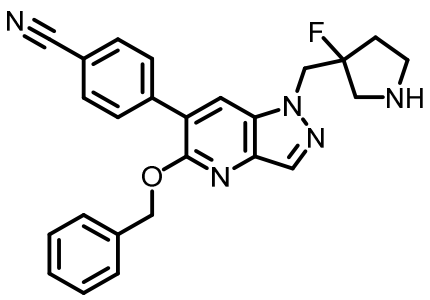
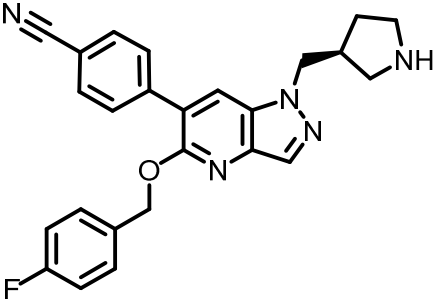
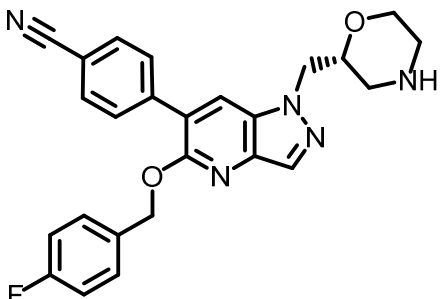
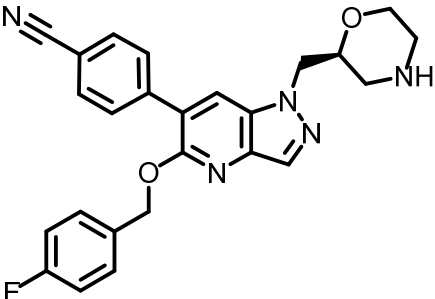
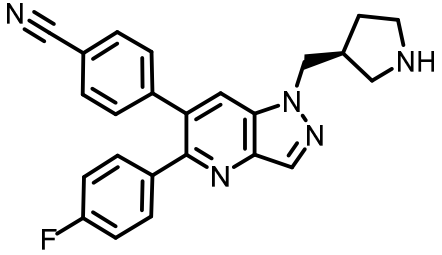
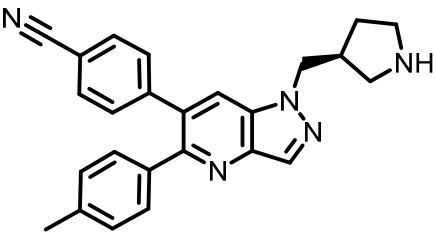
 4-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1-[[[(2S)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]-5-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-1-[[[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-1-[[[(2S)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]-5-(3,3,3-trifluoropropoksi)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(ciclopropilmetoksi)-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo

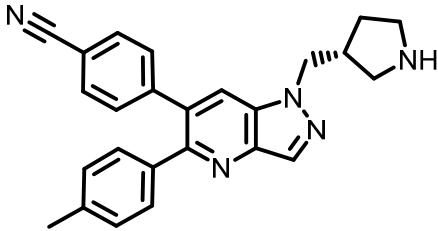
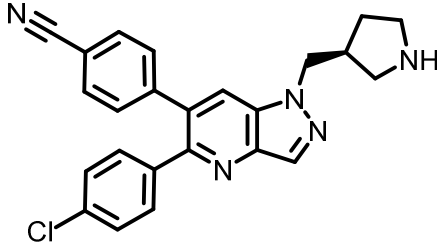
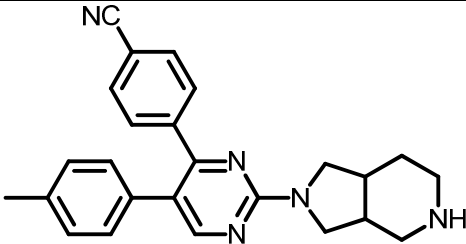
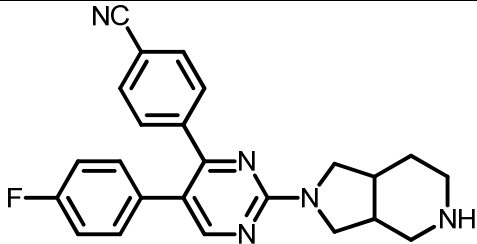
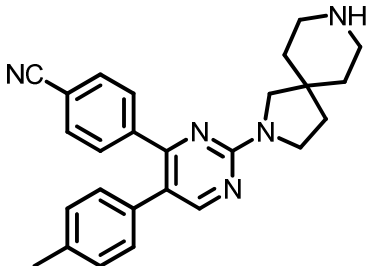
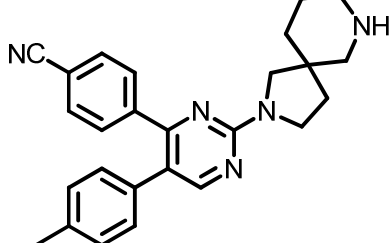
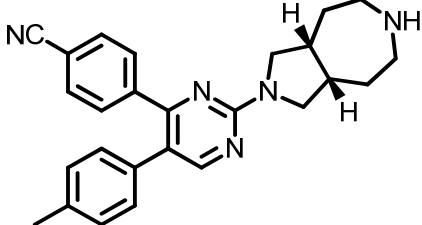
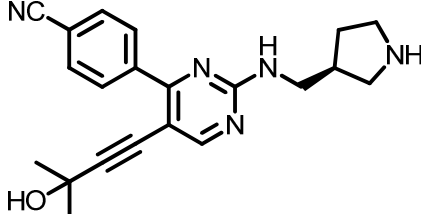
 4-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1-[[3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1-[(3-fluoropirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[1-[[2S)-morfolin-2-il]metil]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1-[[2S)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il]metil]-5-fenilmetoxipirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-1-[[3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo

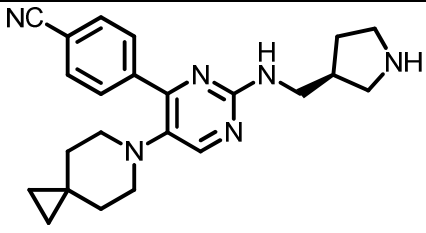
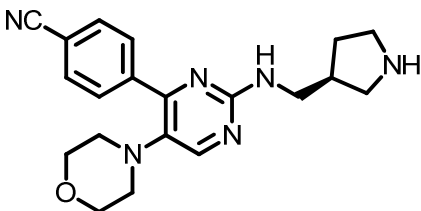
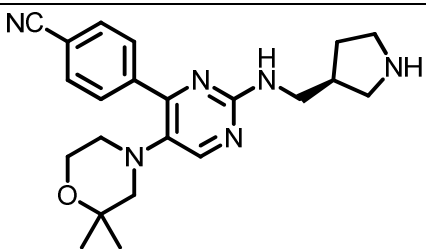
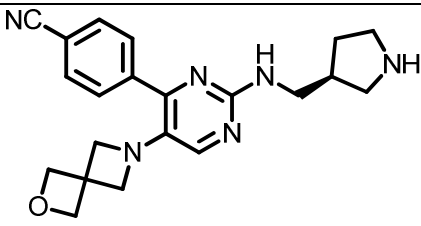
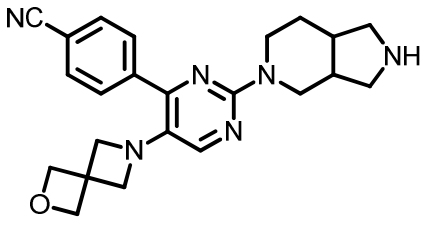
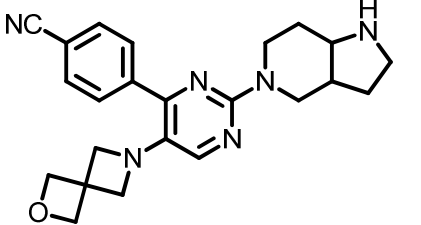
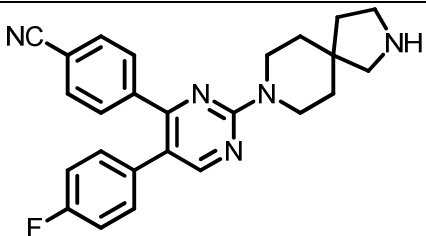
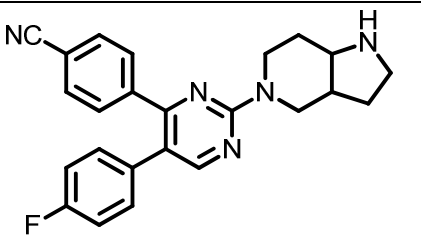
 4-[5-[(4-fluorofenil)metoksi]-1-[[2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-[(4-fluorofenil)metoksi]-1-[[2S)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[1-[[3S)-4,4-difluoropiperidin-3-il]metil]-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-fluorofenil)-1-[(3-fluoropirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[5-(4-metilfenil)-1-[[2R)-morfolin-2-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-metilfenil)-1-[[2S)-morfolin-2-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo

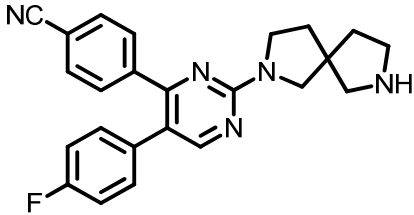
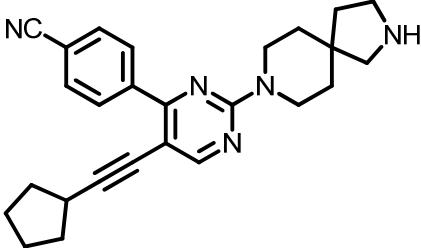
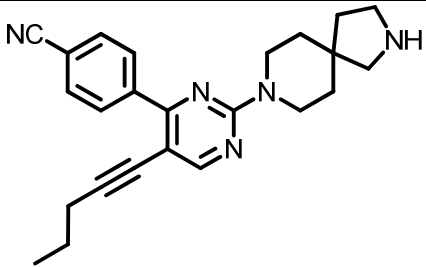
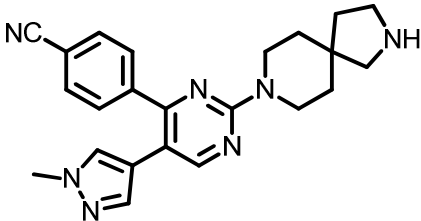
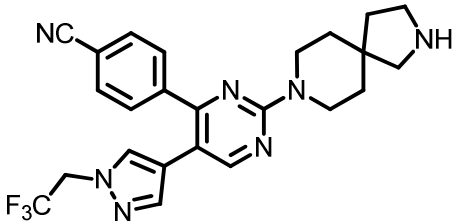
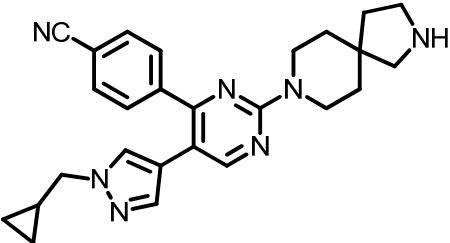
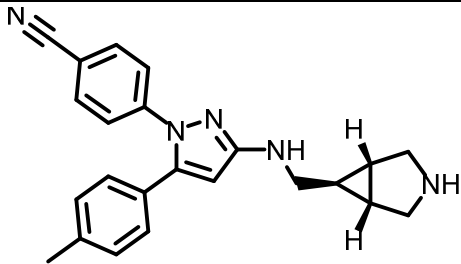
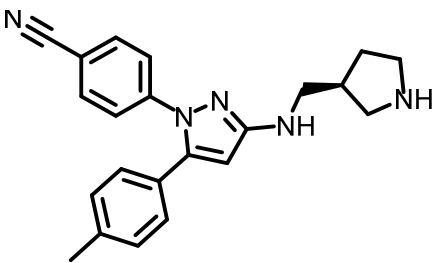
 4-[1-[(3R)-4,4-difluoropiperidin-3-yl]metil]-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[1-[(3S)-4,4-difluoropiperidin-3-yl]metil]-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-[(2S)-morfolin-2-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]-5-(4-metilpiperidin-1-il)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-1-[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-1-[(2S)-morfolin-2-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo

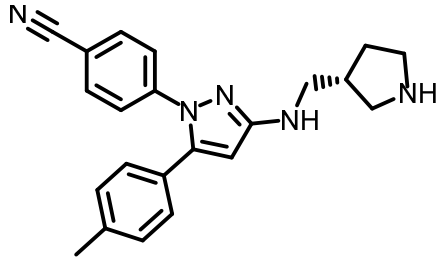
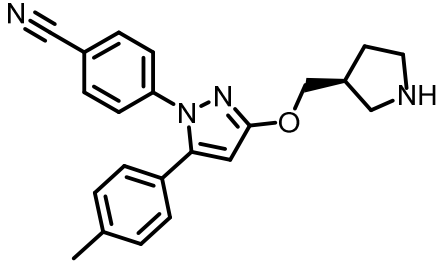
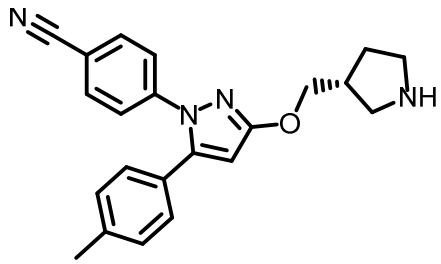
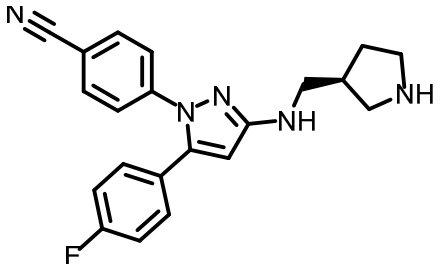
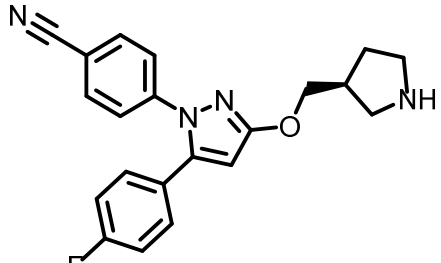
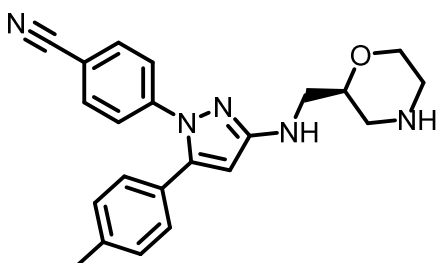
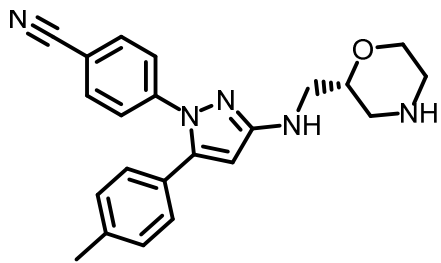
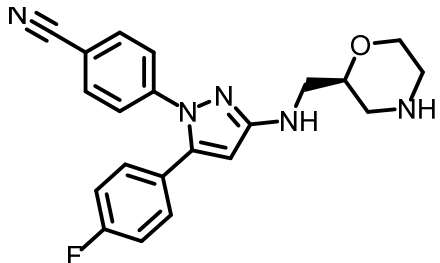
 4-[1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[1-[[[(2S)-morfolin-2-il]metil]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1-[[[(2S)-morfolin-2-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo

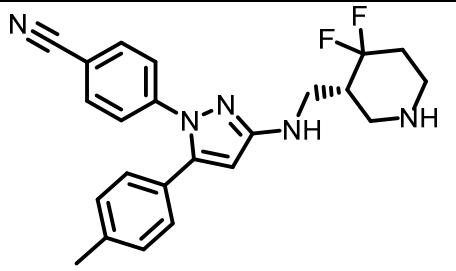
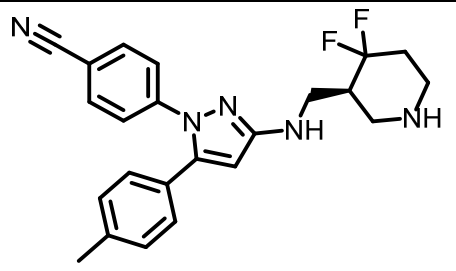
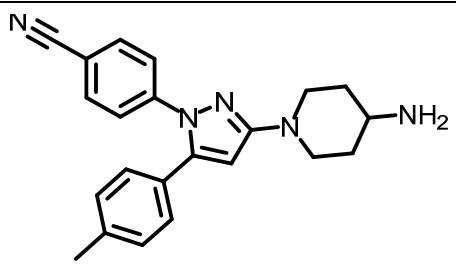
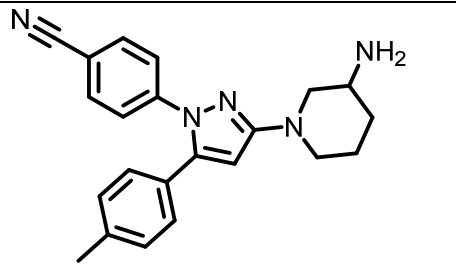
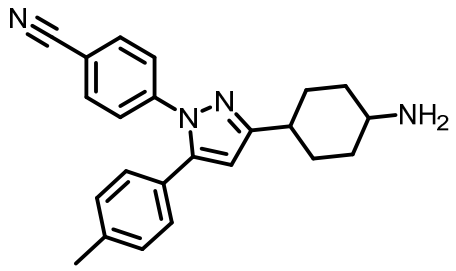
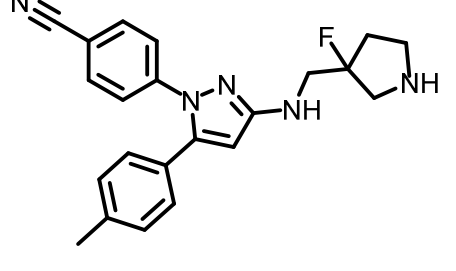
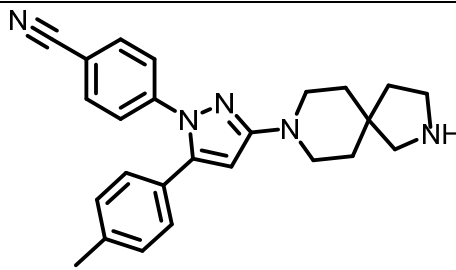
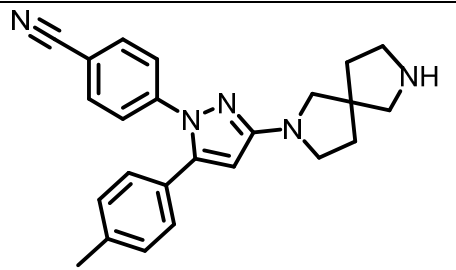
 4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]-5-fenilmetoxipirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-[(4-fluorofenil)metoksi]-1-[[3-(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[5-[(4-fluorofenil)metoksi]-1-[[2-(2R)-morfolin-2-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-[(4-fluorofenil)metoksi]-1-[[2-(2S)-morfolin-2-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 4-[5-(4-fluorofenil)-1-[[3-(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-metilfenil)-1-[[3-(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo

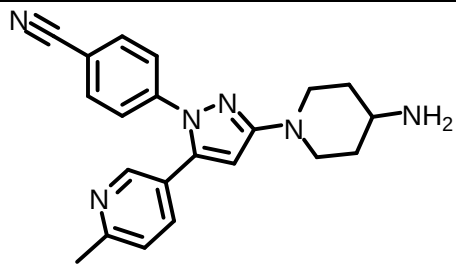
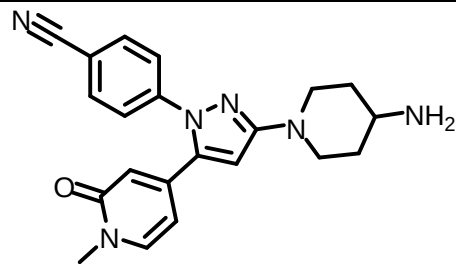
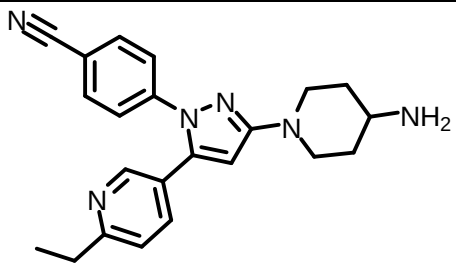
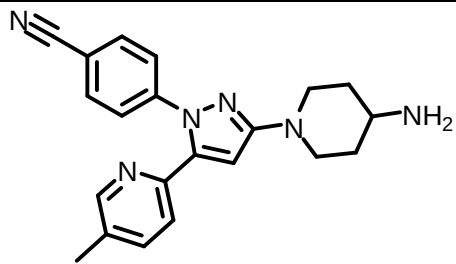
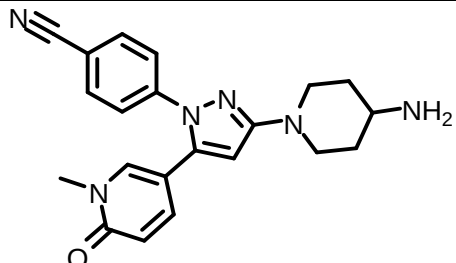
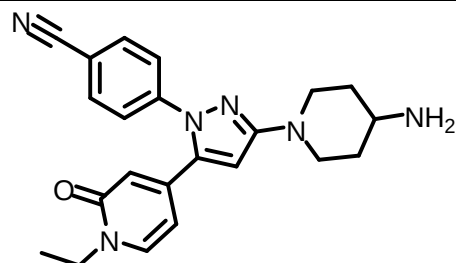
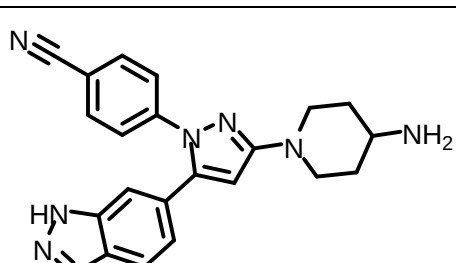
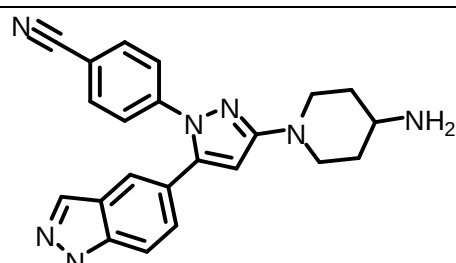
 4-[5-(4-metilfenil)-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-clorofenil)-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo
 (±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo	 (±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo
 4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo	 (±)-4-(2-{2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo
 4-{2-[(3aR,8aS)-decahidropirrolo[3,4-d]azepin-2-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo	 4-[5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-2-{[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo

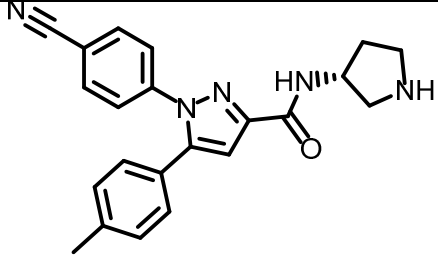
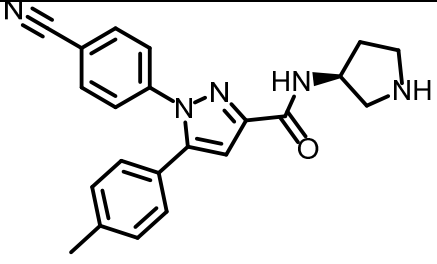
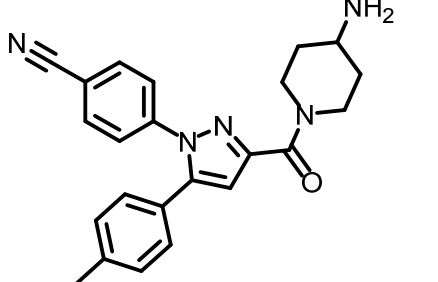
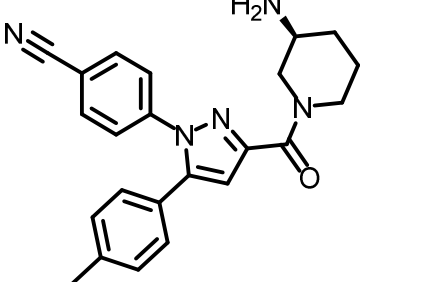
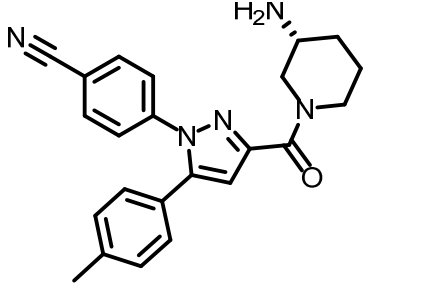
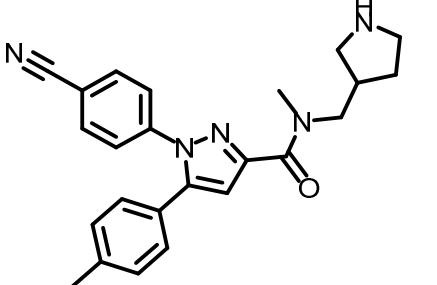
 4-(5-{6-azaespiro[2.5]octan-6-yl}-2-[[[(3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl]amino]pyrimidin-4-yl]benzonitrilo	 4-[5-(morpholin-4-yl)-2-[[[(3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl]amino]pyrimidin-4-yl]benzonitrilo
 4-[5-(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)-2-[[[(3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl]amino]pyrimidin-4-yl]benzonitrilo	 4-(5-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-yl}-2-[[[(3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl]amino]pyrimidin-4-yl]benzonitrilo
 4-(2-{octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5-yl}-5-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-yl}pirimidin-4-yl)benzonitrilo	 4-(2-{octahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-5-yl}-5-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-yl}pirimidin-4-yl)benzonitrilo
 4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-yl}-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-yl)benzonitrilo	 4-[5-(4-fluorofenil)-2-{octahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-5-yl}pirimidin-4-yl]benzonitrilo

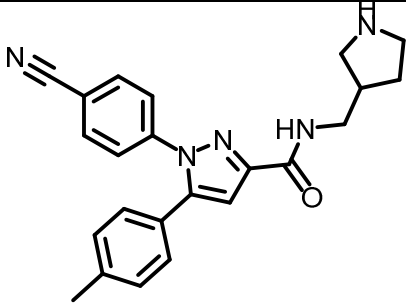
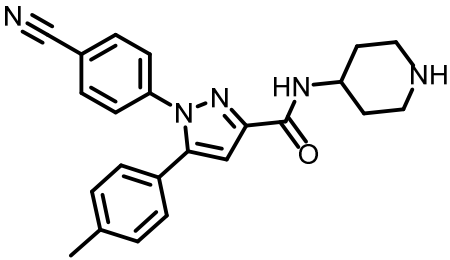
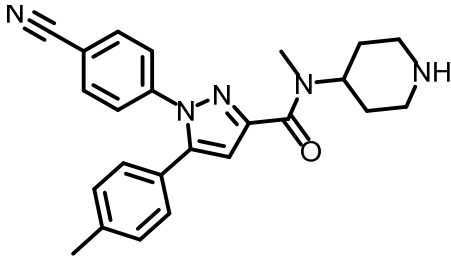
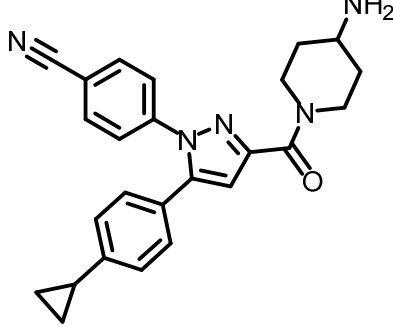
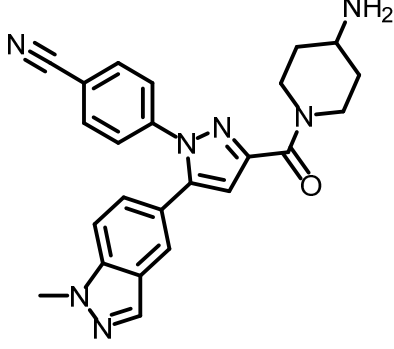
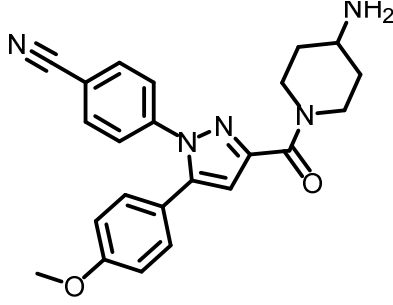
 4-(2-{2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il}-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo	 4-[5-(2-ciclopentiletinil)-2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo
 4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-(pent-1-in-1-il)pirimidin-4-il)benzonitrilo	 4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)benzonitrilo
 4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-4-il)benzonitrilo	 4-[5-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo
 4-[3-[[[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metilamino]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-metilfenil)-3-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo

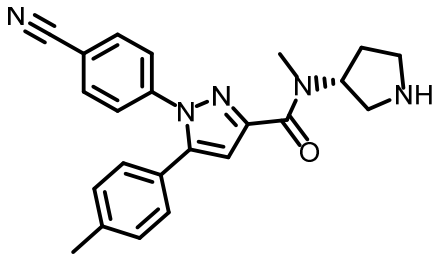
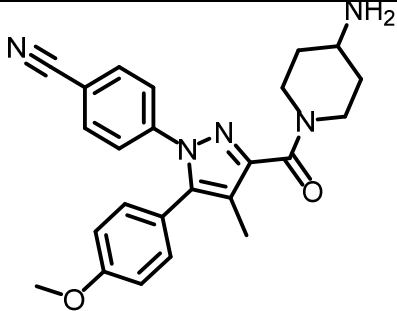
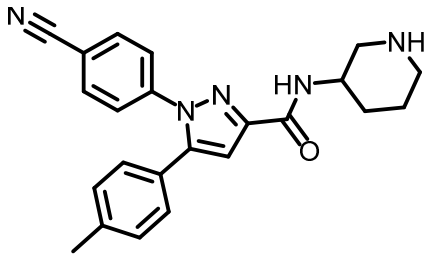
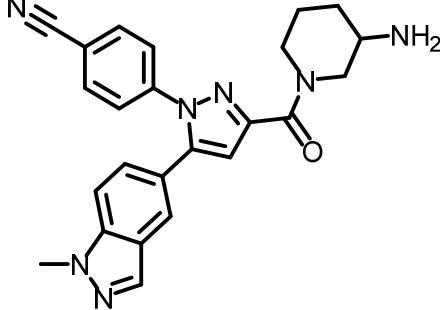
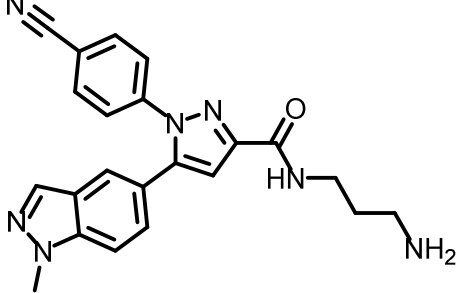
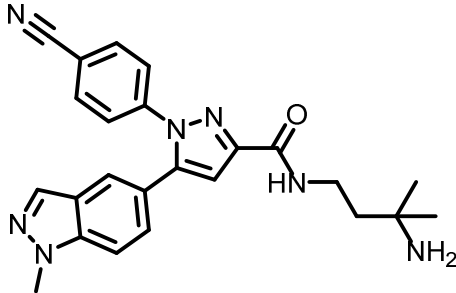
 4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metoksi]pirazol-1-il]benzonitrilo
 4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metoksi]pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo
 4-[5-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metoksi]pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-metilfenil)-3-[(2S)-morfolin-2-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo
 4-[5-(4-metilfenil)-3-[(2R)-morfolin-2-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[5-(4-fluorofenil)-3-[(2S)-morfolin-2-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo

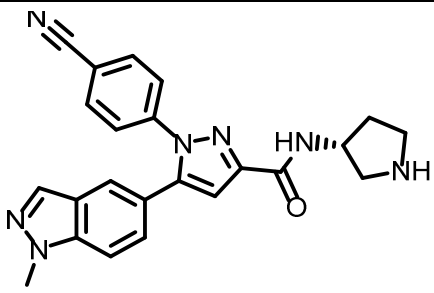
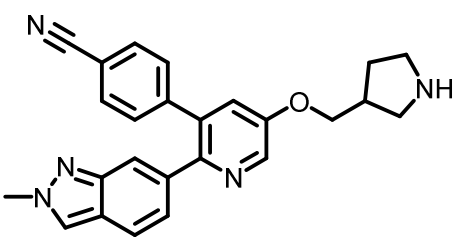
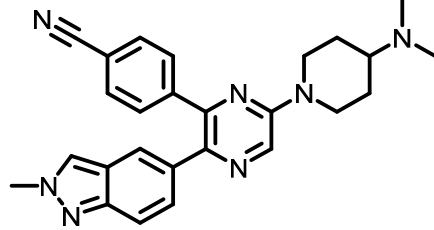
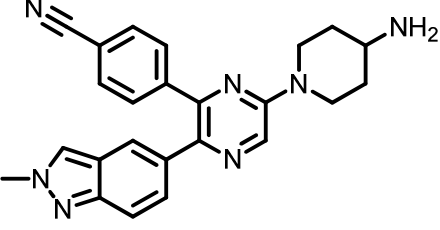
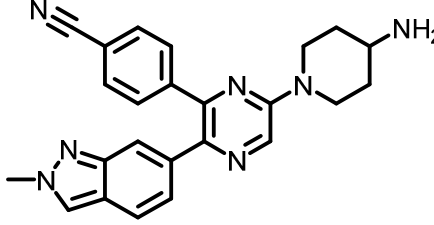
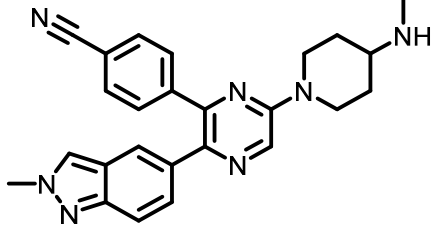
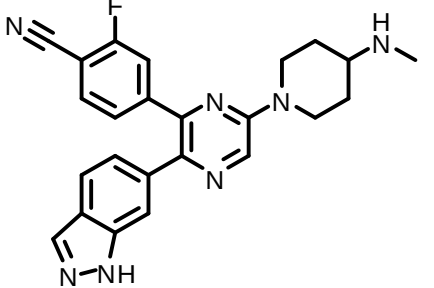
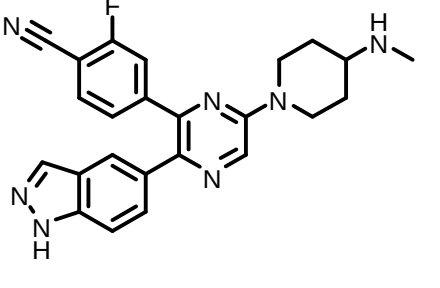
 4-[3-[[[(3R)-4,4-difluoropiperidin-3-il]metilamino]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[3-[[[(3S)-4,4-difluoropiperidin-3-il]metilamino]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo
 4-[3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[3-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo
 4-[3-(4-aminociclohexil)-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[3-[(3-fluoropirrolidin-3-il]metilamino]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo
 4-[3-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[3-(2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo

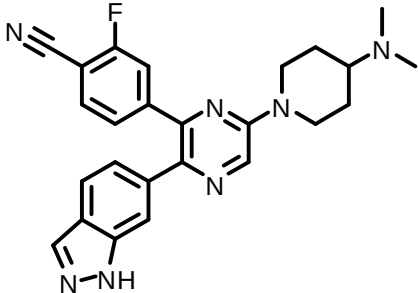
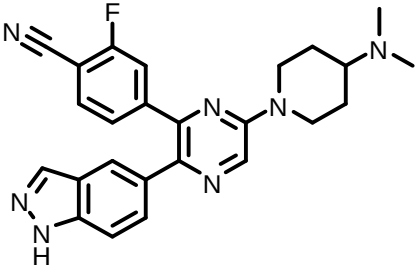
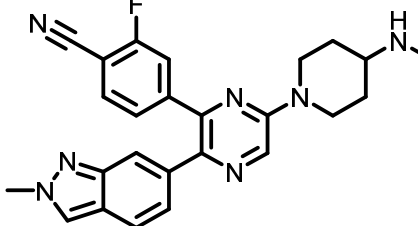
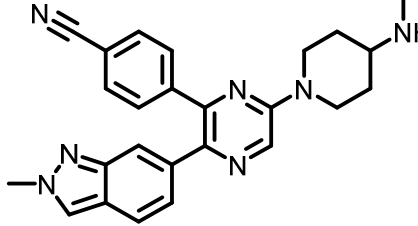
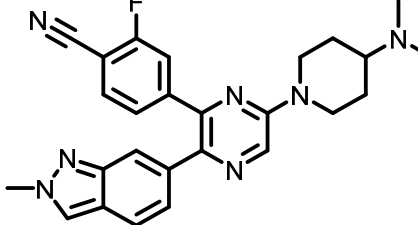
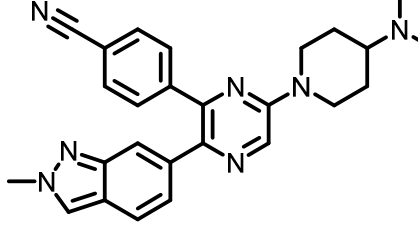
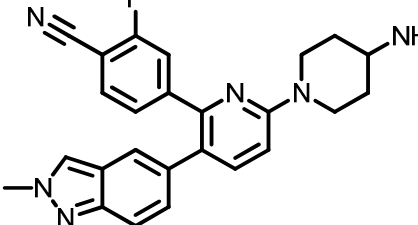
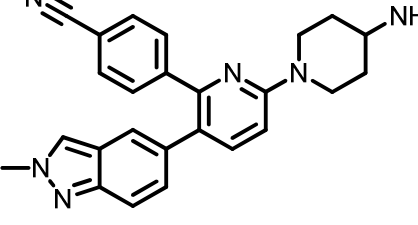
 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo
 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(6-etilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo
 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo
 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo

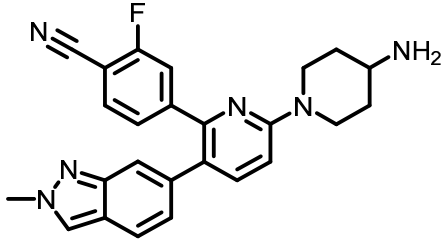
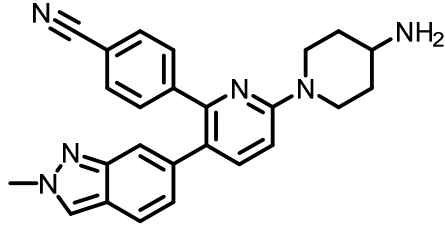
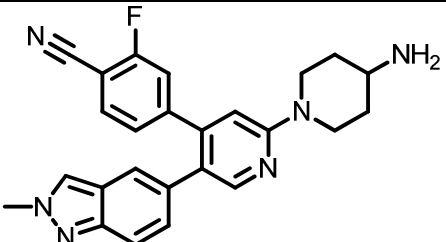
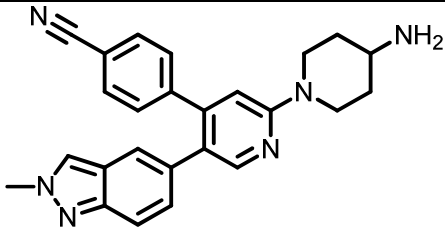
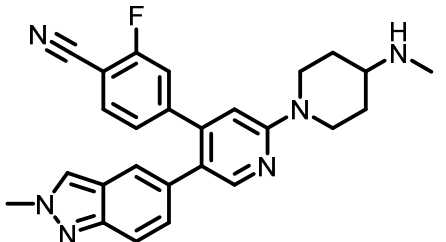
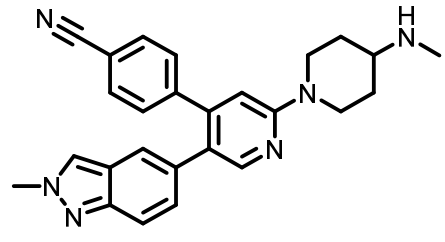
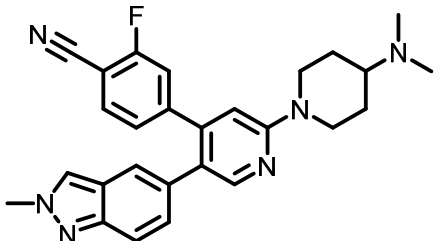
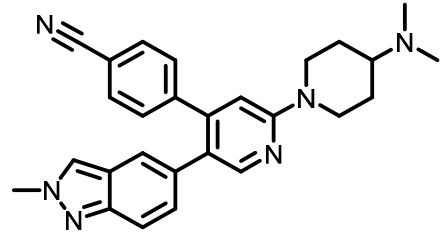
 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida	 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida
 4-[3-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[3-[(3S)-3-aminopiperidina-1-carbonil]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo
 4-[3-[(3R)-3-aminopiperidina-1-carbonil]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	 1-(4-cianofenil)-N-metil-5-(4-metilfenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)pirazol-3-carboxamida

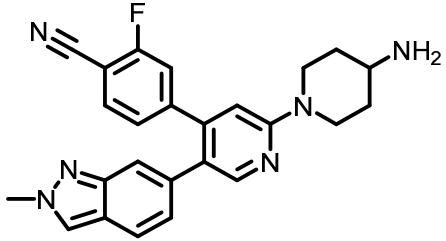
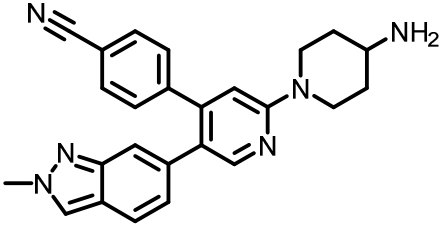
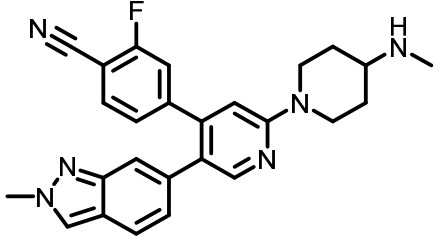
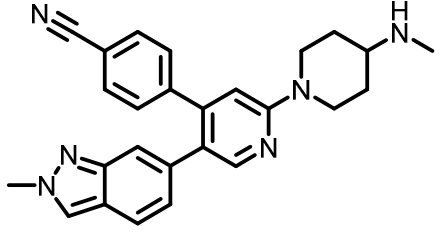
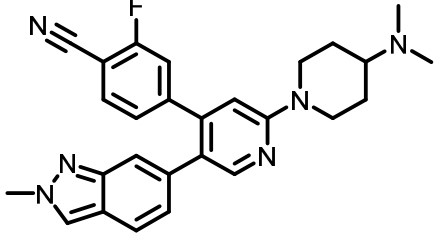
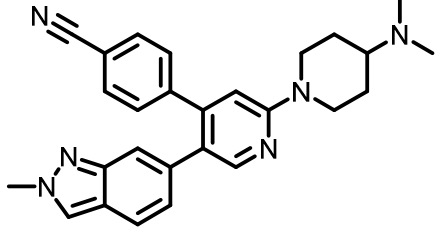
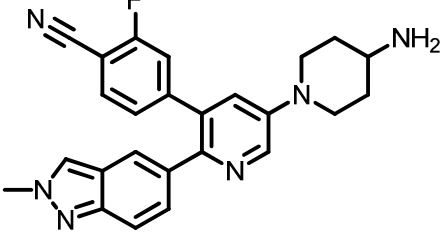
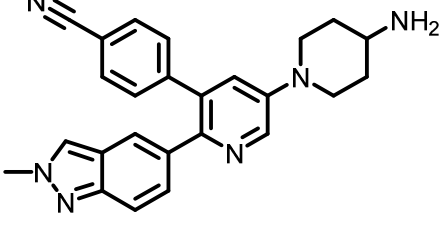
 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)pirazol-3-carboxamida	 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)-N-piperidin-4-ilpirazol-3-carboxamida
 1-(4-cianofenil)-N-metil-5-(4-metilfenil)-N-piperidin-4-ilpirazol-3-carboxamida	 4-[3-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-5-(4-ciclopropilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo
 4-[3-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-5-(1-metilindazol-5-il)pirazol-1-il]benzonitrilo	 4-[3-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-5-(4-metoxifenil)-4-metilpirazol-1-il]benzonitrilo

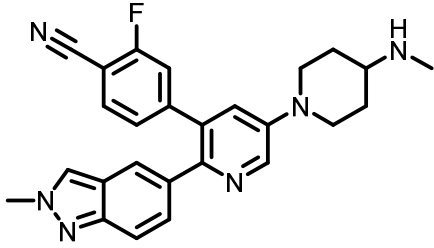
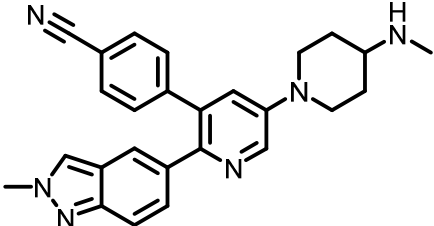
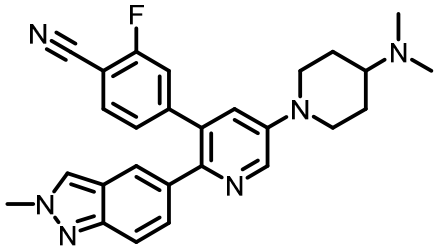
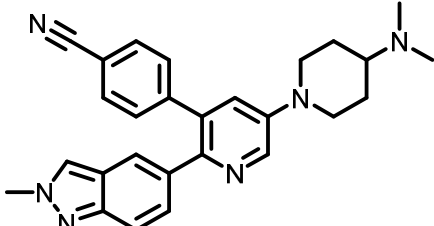
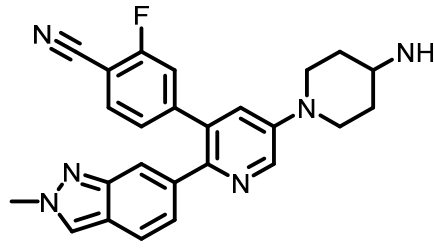
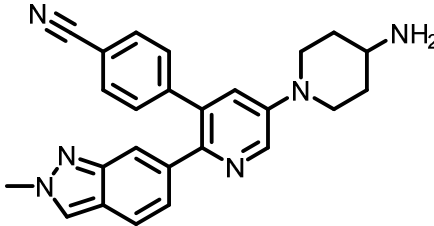
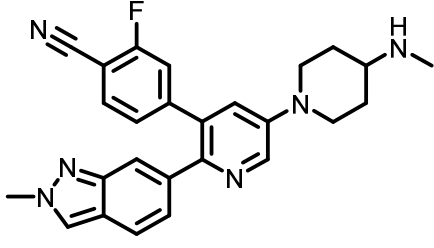
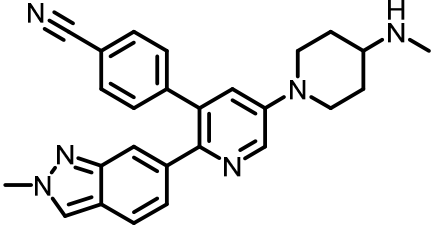
 1-(4-cianofenil)-N-metil-5-(4-metilfenil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida	 4-[3-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-5-(4-metoxifenil)-4-metilpirazol-1-il]benzonitrilo
 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)-N-piperidin-3-ilpirazol-3-carboxamida	 4-[3-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-5-(1-metilindazol-5-il)pirazol-1-il]benzonitrilo
 N-(3-aminopropil)-1-(4-cianofenil)-5-(1-metilindazol-5-il)pirazol-3-carboxamida	 N-(3-amino-3-metilbutil)-1-(4-cianofenil)-5-(1-metilindazol-5-il)pirazol-3-carboxamida

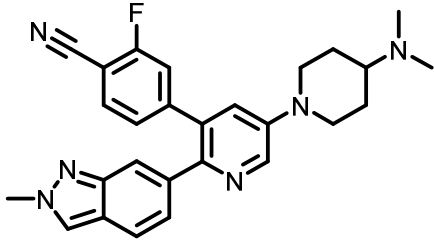
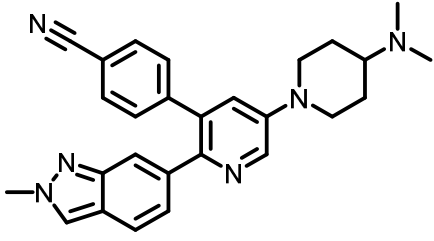
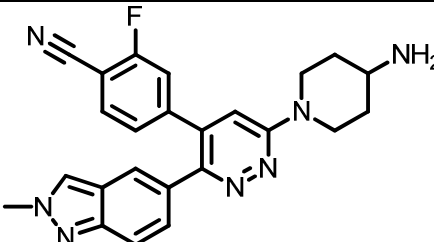
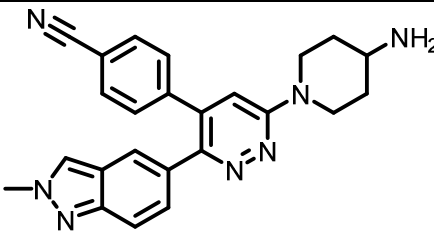
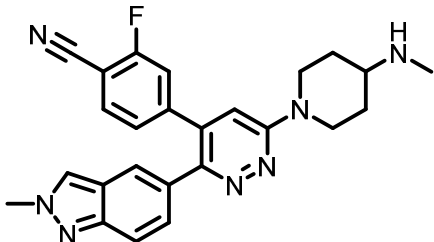
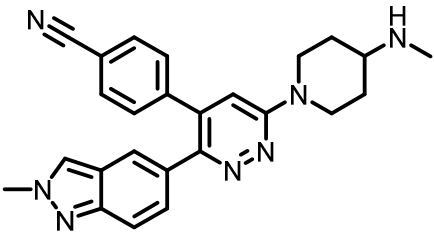
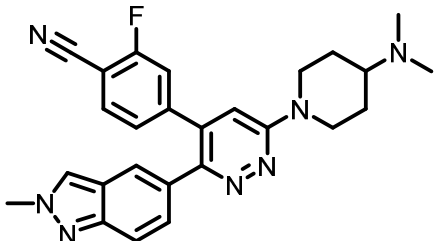
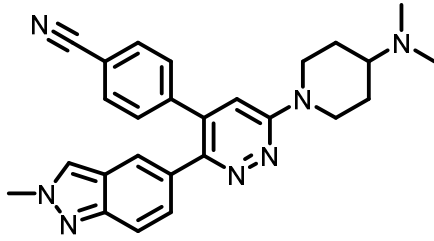
 1-(4-cianofenil)-5-(1-metilindazol-5-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida	 4-(2-(2-metil-2H-indazol-6-il)-5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il)benzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il)benzonitrilo	 4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-[3-(1H-indazol-6-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	 2-fluoro-4-[3-(1H-indazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo

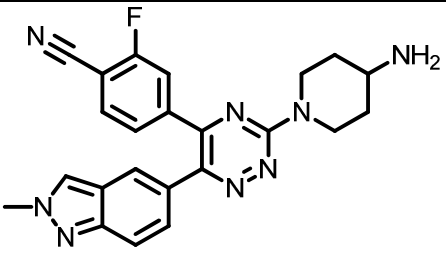
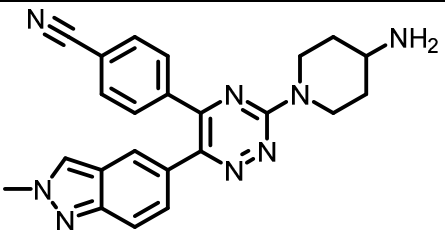
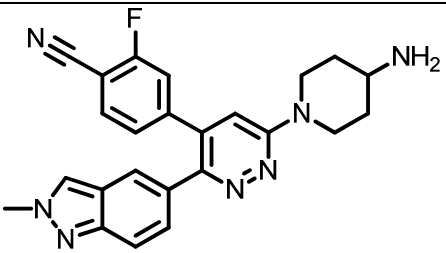
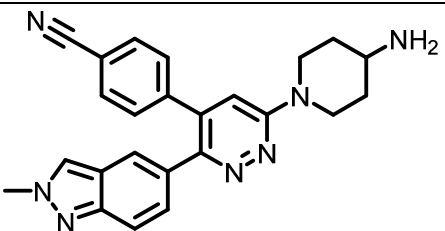
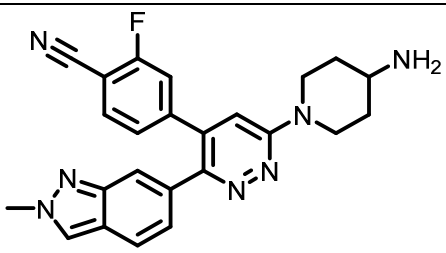
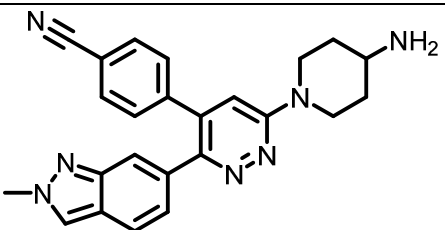
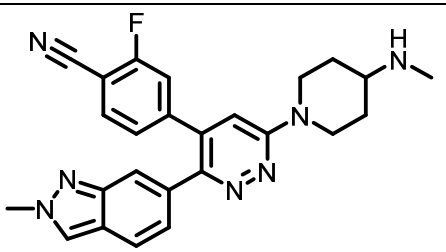
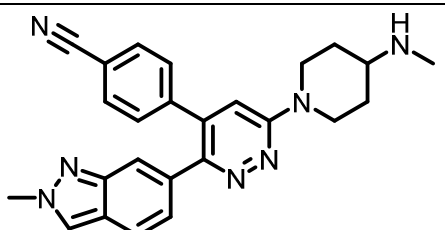
 4-{6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-3-(1H-indazol-6-il)pirazin-2-il}-2-fluorobenzonitrilo	 4-{6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-3-(1H-indazol-5-il)pirazin-2-il}-2-fluorobenzonitrilo
 2-fluoro-4-(3-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)pirazin-2-il)benzonitrilo	 4-(3-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-2-il)benzonitrilo

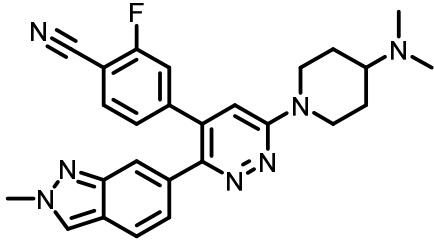
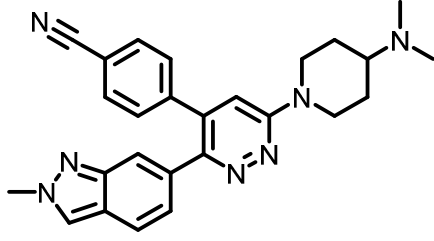
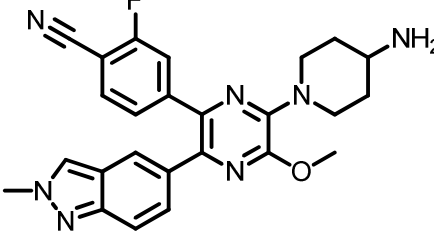
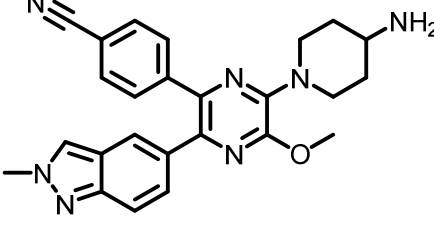
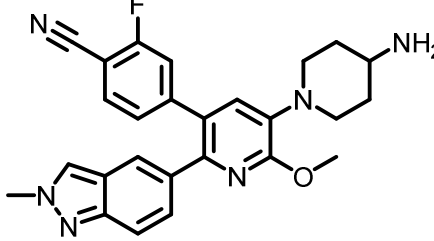
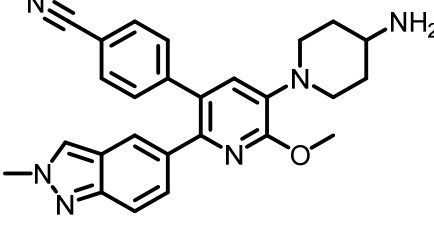
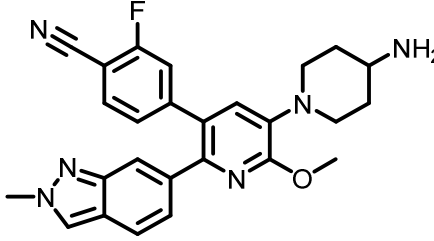
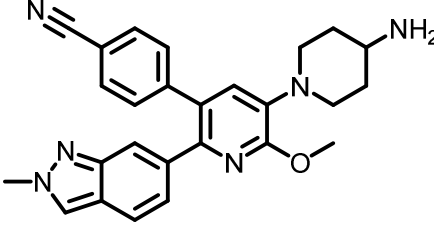
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-2-il)benzonitrilo
 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-4-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-4-il)benzonitrilo	 4-(5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-2-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-4-il)benzonitrilo
 4-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-4-il)benzonitrilo

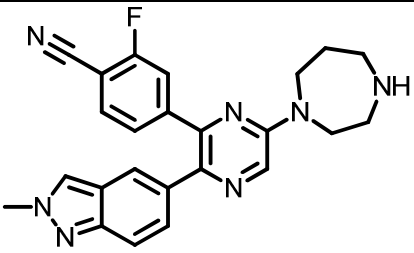
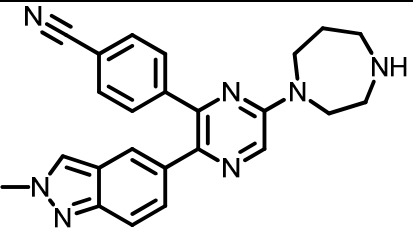
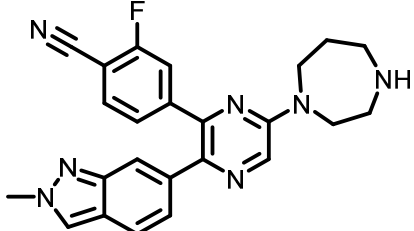
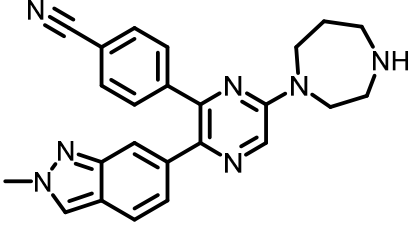
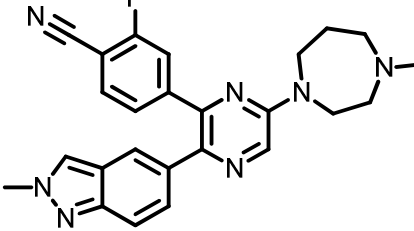
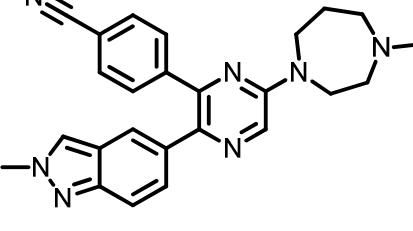
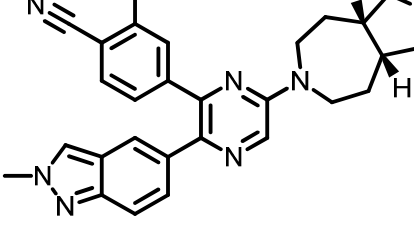
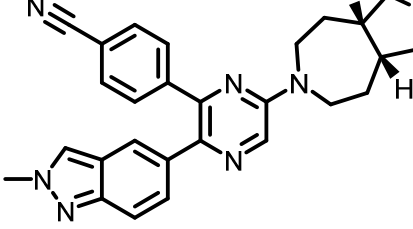
 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-4-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-4-il)benzonitrilo	 4-(5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-4-il)benzonitrilo
 4-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-4-il)benzonitrilo
 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-3-il)benzonitrilo

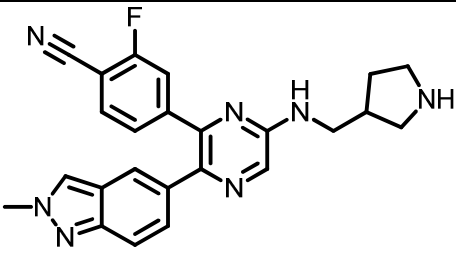
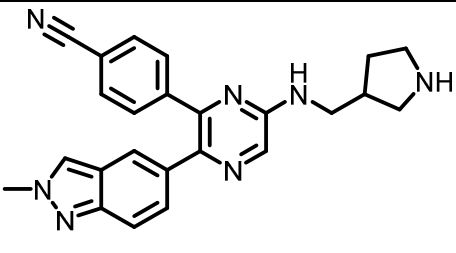
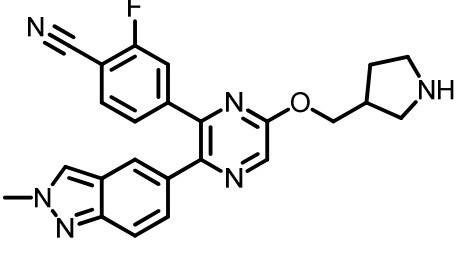
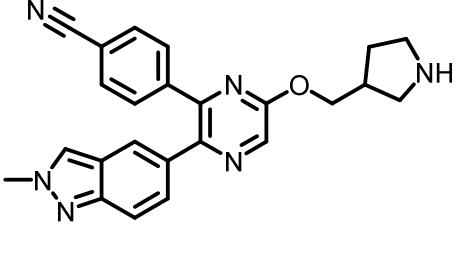
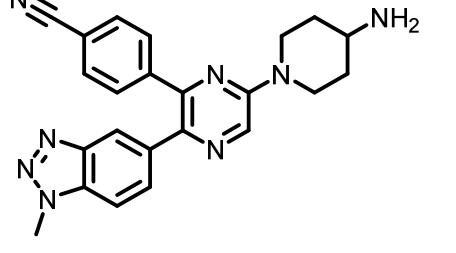
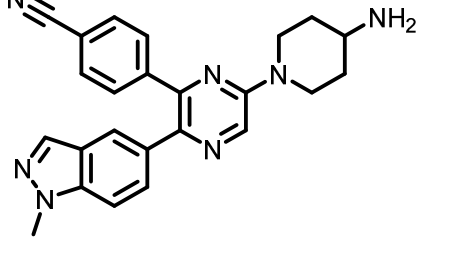
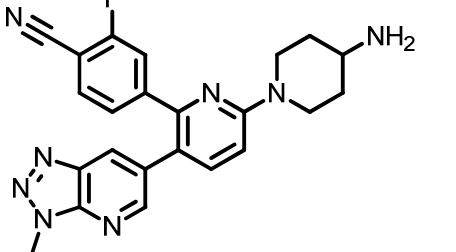
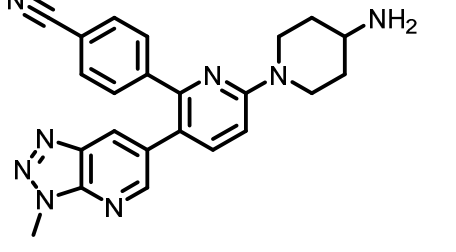
 2-fluoro-4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)benzonitrilo	 4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)benzonitrilo
 4-(5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-3-il)benzonitrilo
 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-3-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(2-(2-metil-2H-indazol-6-il)-5-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)benzonitrilo	 4-(2-(2-metil-2H-indazol-6-il)-5-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)benzonitrilo

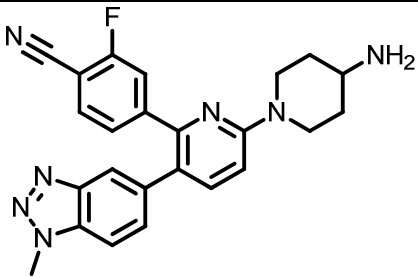
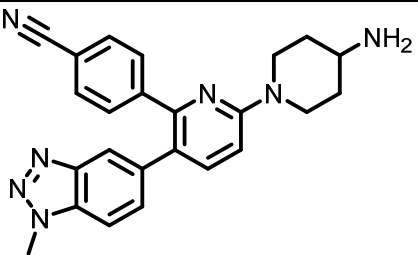
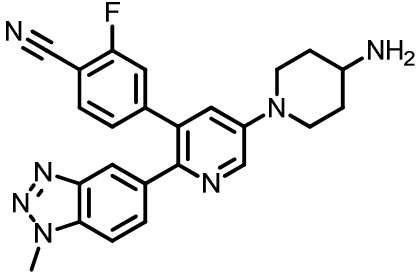
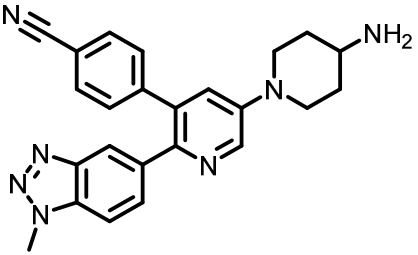
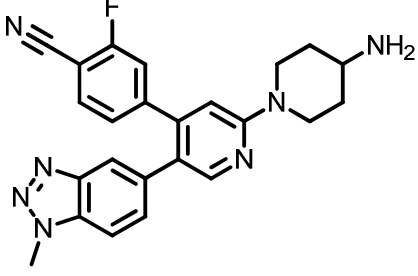
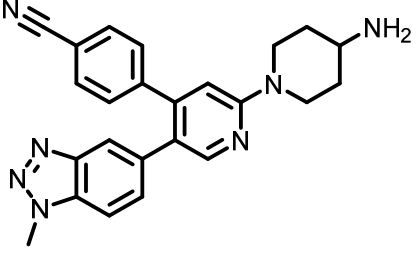
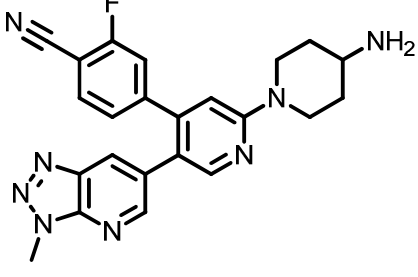
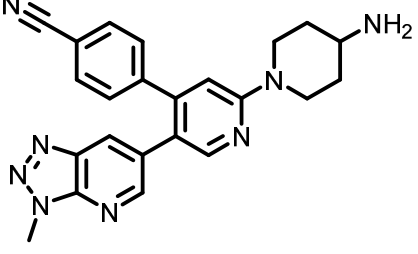
 4-(5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-3-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-4-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridazin-4-il)benzonitrilo	 4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridazin-4-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-4-il)benzonitrilo

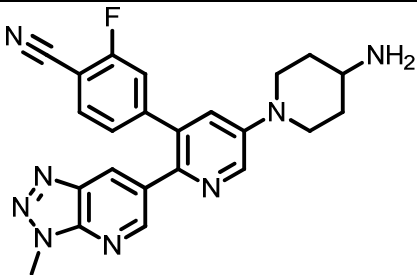
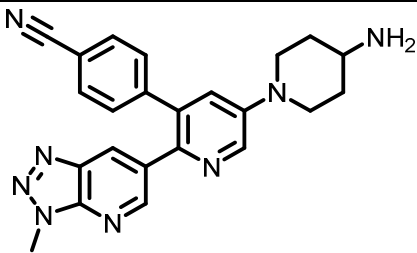
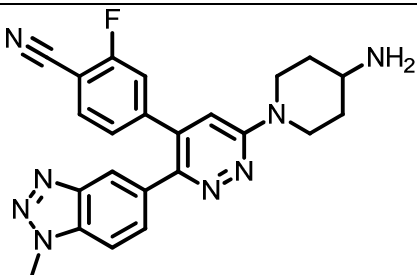
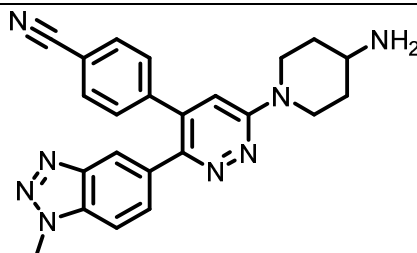
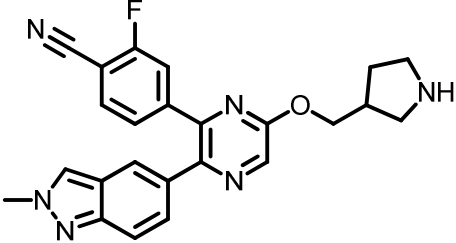
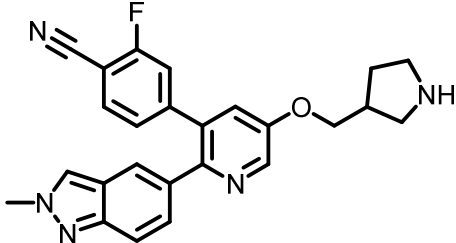
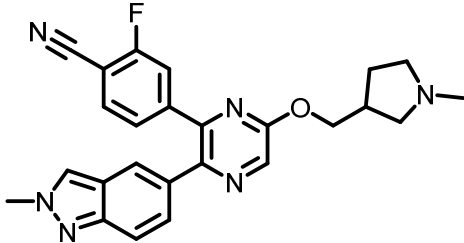
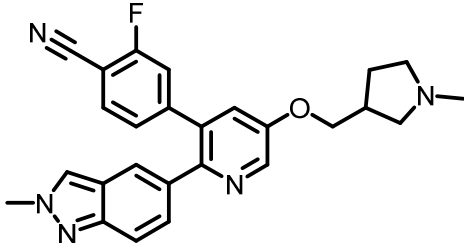
 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-(2-metil-2H-indazol-5-il)-1,2,4-triazin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-(2-metil-2H-indazol-5-il)-1,2,4-triazin-5-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-4-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridazin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridazin-4-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(3-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridazin-4-il)benzonitrilo	 4-(3-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridazin-4-il)benzonitrilo

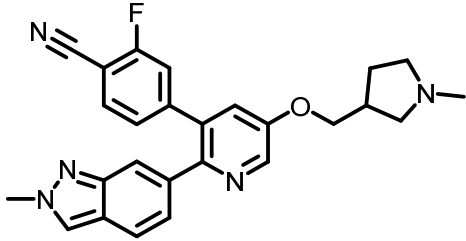
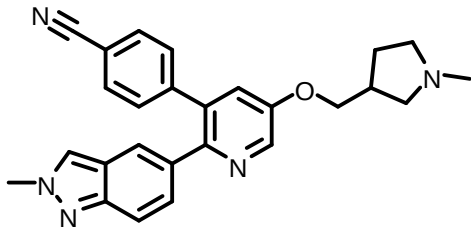
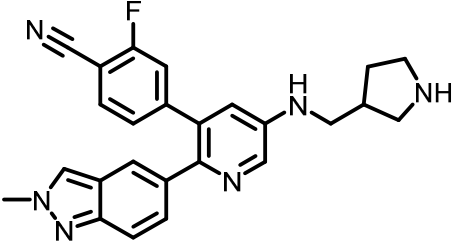
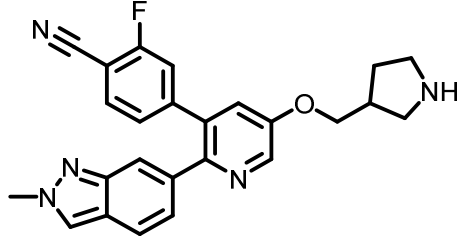
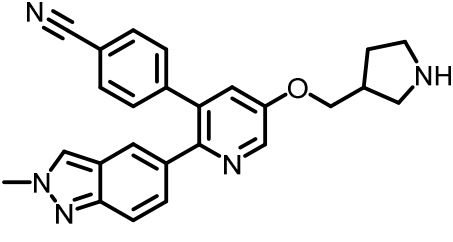
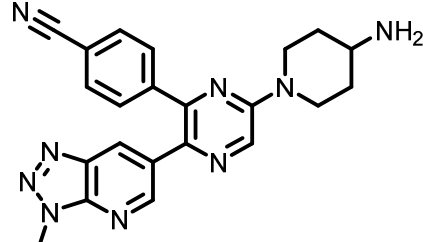
 4-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridazin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridazin-4-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-metoksi-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-metoksi-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metoksi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metoksi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridin-3-il)benzonitrilo
 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metoksi-2-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metoksi-2-(2-metil-2H-indazol-6-il)piridin-3-il)benzonitrilo

 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il)benzonitrilo	 4-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-((3aR,8aS)-octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)pirazin-2-il)benzonitrilo	 4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-((3aR,8aS)-octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)pirazin-2-il)benzonitrilo

 2-fluoro-4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(pirrolidin-3-ilmetilamino)pirazin-2-il)benzonitrilo	 4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(pirrolidin-3-ilmetilamino)pirazin-2-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo	 4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)pirazin-2-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pirazin-2-il)benzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)pirazin-2-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo

 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)piridin-2-il)benzonitrilo
 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)piridin-3-il)benzonitrilo
 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)piridin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)piridin-4-il)benzonitrilo
 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-4-il)benzonitrilo

 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-3-il)benzonitrilo
 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)piridazin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)piridazin-4-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(pirrolidin-3-ilmetoksi)pirazin-2-il)benzonitrilo	 2-fluoro-4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(pirrolidin-3-ilmetoksi)piridin-3-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-((1-metilpirrolidin-3-il)metoksi)pirazin-2-il)benzonitrilo	 2-fluoro-4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)metoksi)piridin-3-il)benzonitrilo

 2-fluoro-4-(2-(2-metil-2H-indazol-6-il)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)benzonitrilo	 4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)benzonitrilo
 2-fluoro-4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)benzonitrilo	 2-fluoro-4-(2-(2-metil-2H-indazol-6-il)-5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)benzonitrilo
 4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)benzonitrilo	 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)pirazin-2-il)benzonitrilo

Preparación de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

Los compuestos utilizados en las reacciones descritas aquí se realizan de acuerdo con las técnicas conocidas de síntesis orgánica por aquellos expertos en esta técnica, a partir de productos químicos comercialmente disponibles y/o de los compuestos descritos en la bibliografía química. Los “productos químicos disponibles comercialmente” se obtienen de fuentes comerciales estándar, que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluye Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics

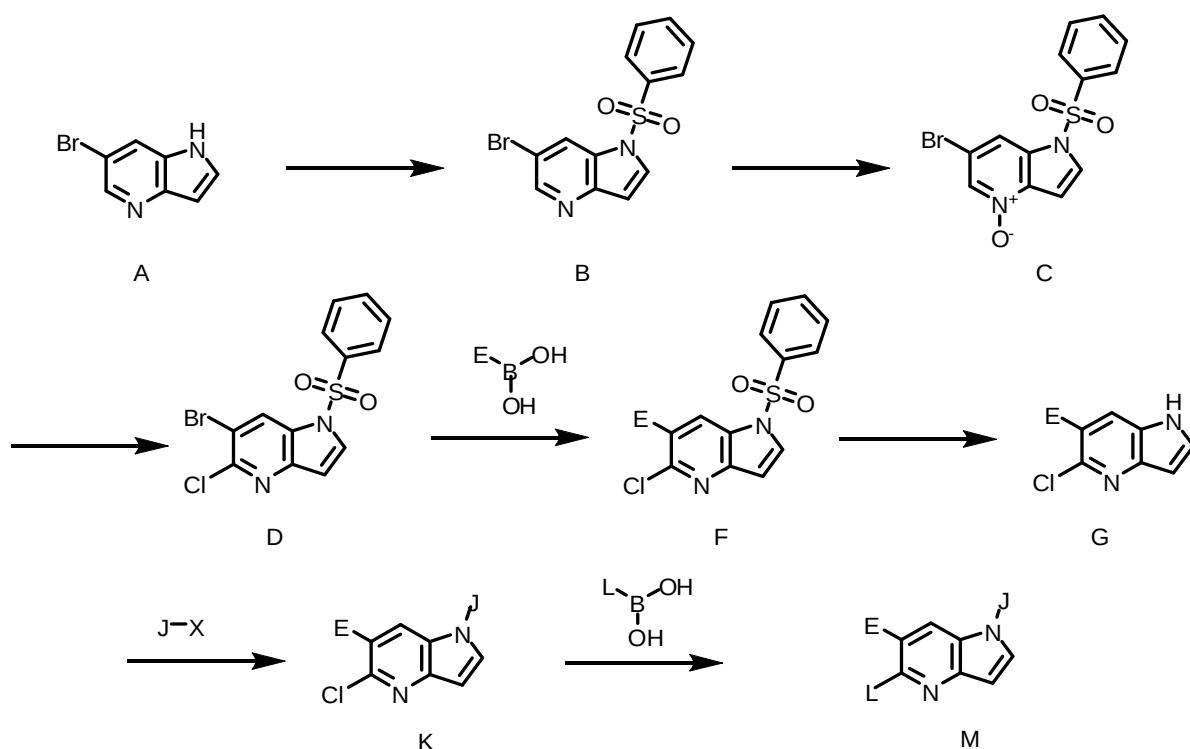
(Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Los métodos conocidos por un experto común en la técnica se identifican a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia adecuados y tratados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos aquí, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Los libros de referencia adecuados adicionales y tratados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos aquí, o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (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" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (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" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (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, in 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volúmenes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volúmenes.

Los reactivos y análogos específicos también se pueden identificar 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 (puede contactar la American Chemical Society, Washington, DC para más detalles). Los productos químicos que son conocidos, pero no están disponibles comercialmente en los catálogos opcionalmente son preparados por las casas de síntesis química personalizada, donde muchas de las casas de suministros de químicos convencionales (por ejemplo, aquellas enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de heterocíclicos sustituidos descritos aquí es P. H. Stahl y C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

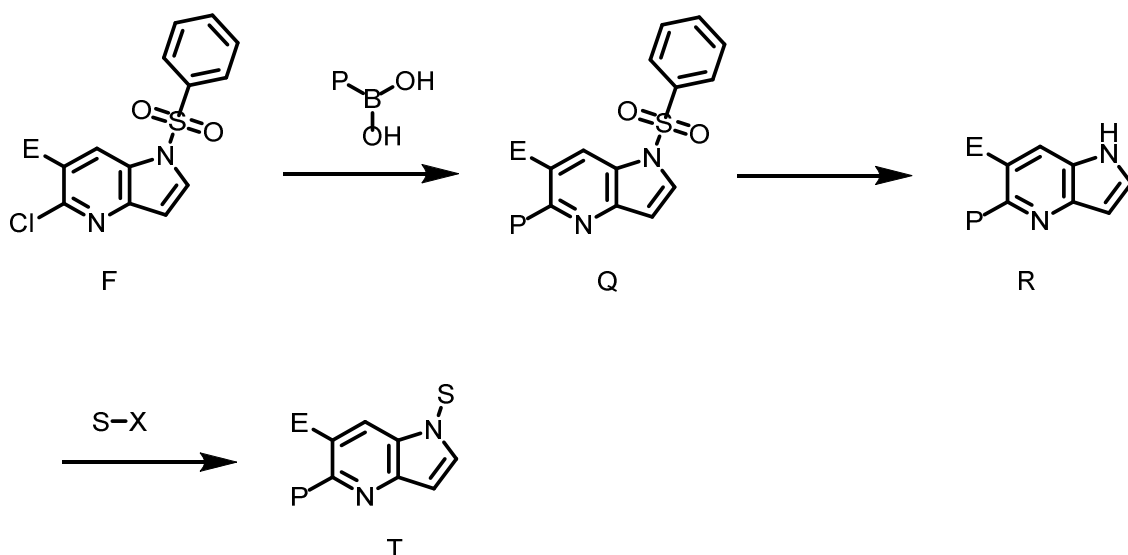
Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos se preparan mediante las siguientes rutas sintéticas descritas adelante en los Esquemas 1 a 6.

Esquema 1



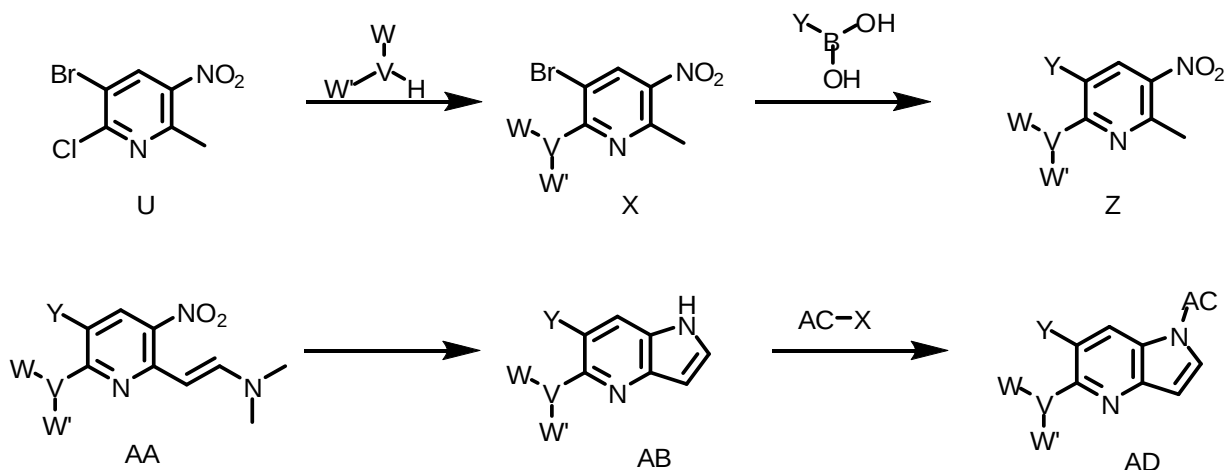
Con referencia al Esquema 1, se protege el Compuesto A a través del uso del grupo fenil sulfonilo. El compuesto B se oxida y clora para producir el compuesto D. Por ejemplo, puede ocurrir cloración a través de la formación del compuesto C de N-óxido de piridina seguido por tratamiento con un agente de cloración apropiado, tal como POCl₃. El compuesto D se convierte al compuesto F a través de una reacción de acoplamiento cruzado mediado por paladio con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico E-B(OH)₂. El compuesto F se desprotege selectivamente bajo condiciones básicas para formar el compuesto G. La alquilación del compuesto G se lleva a cabo con haluros de alquilo bajo condiciones básicas para formar el compuesto K. El compuesto K se somete a una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico L-B(OH)₂, para dar el compuesto M.

Esquema 2



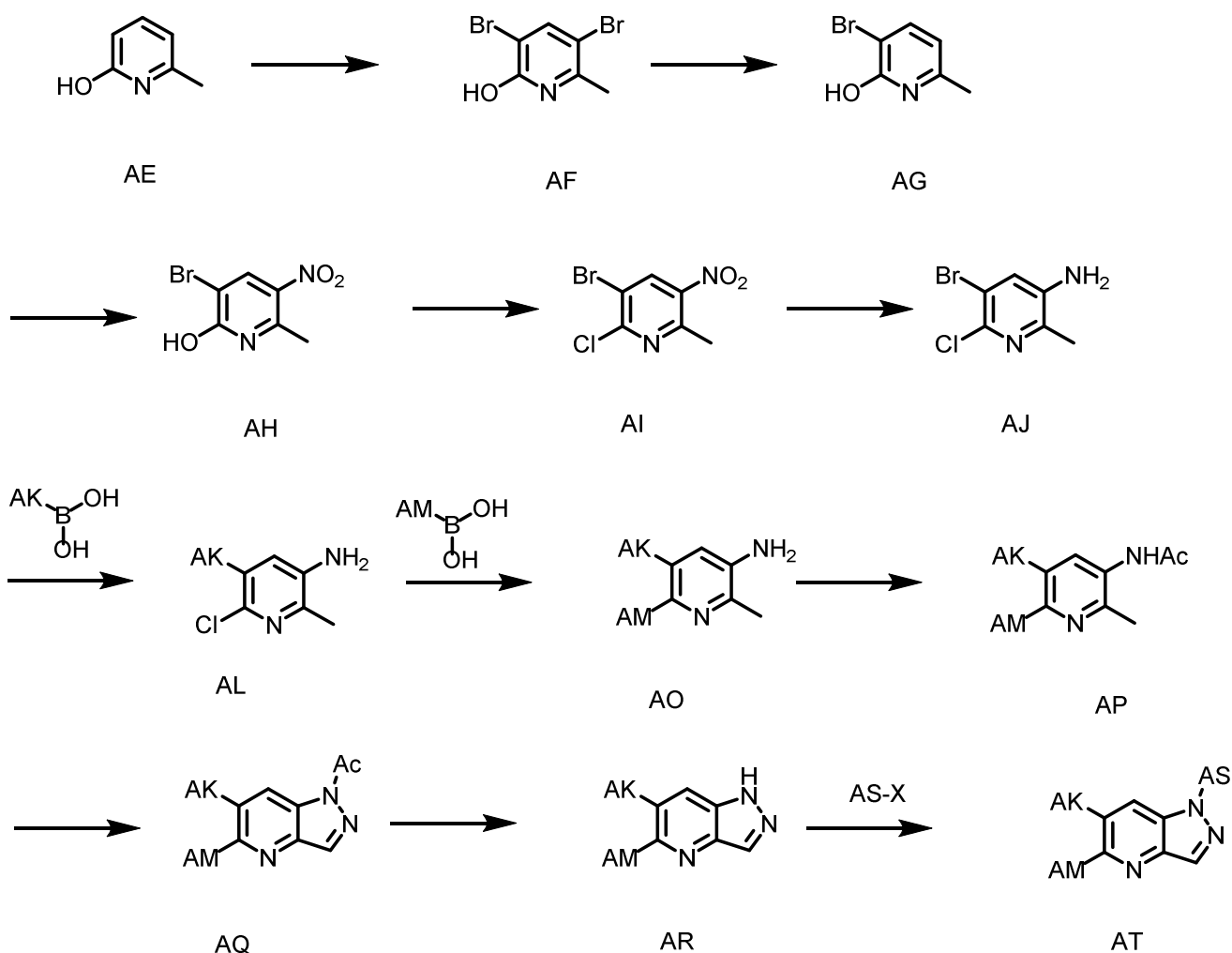
Con referencia al Esquema 2, el Compuesto F se convierte al compuesto Q a través de una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico $P-B(OH)_2$. El compuesto Q se desprotege bajo condiciones de hidrólisis básicas para formar el compuesto R. La alquilación del compuesto R se lleva a cabo con un haluro de alquilo bajo condiciones básicas para formar el compuesto T.

Esquema 3



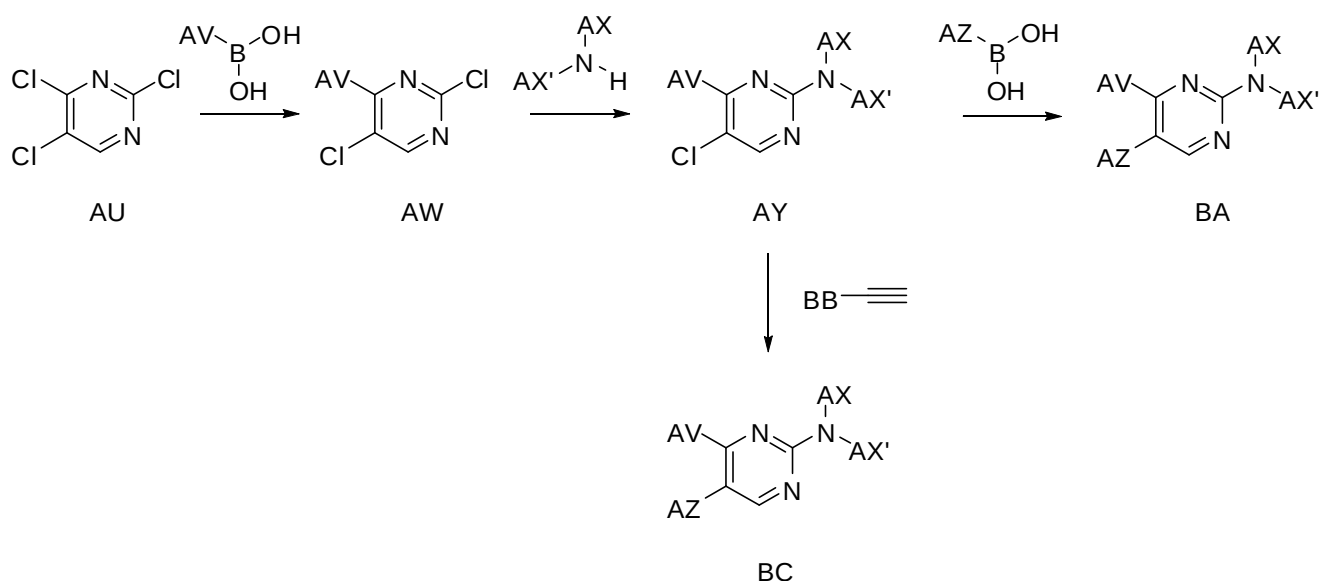
Con referencia al Esquema 3, la sustitución nucleófila al compuesto de cloruro U se lleva a cabo con un nucleófilo, $WW'-VH$, tal como aminas $WW'-NH$, o alcoholes $W-OH$, bajo condiciones básicas para formar el compuesto X. Por ejemplo, el compuesto U se puede tratar con DIEA y aminas $WW'-NH$. El compuesto Z de biarilo se prepara del compuesto X haluro de arilo a través de una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico $Y-B(OH)_2$. El compuesto Z se convierte al compuesto AA mediante condensación con N,N-dimetilformamida dimetil acetal. El compuesto AB se obtiene del compuesto AA mediante reacción del grupo nitro y ciclocondensación para formar el sistema de anillo indol. La alquilación del compuesto AB se lleva a cabo con un haluro de alquilo $AC-X$ bajo condiciones básicas para formar el compuesto AD.

Esquema 4



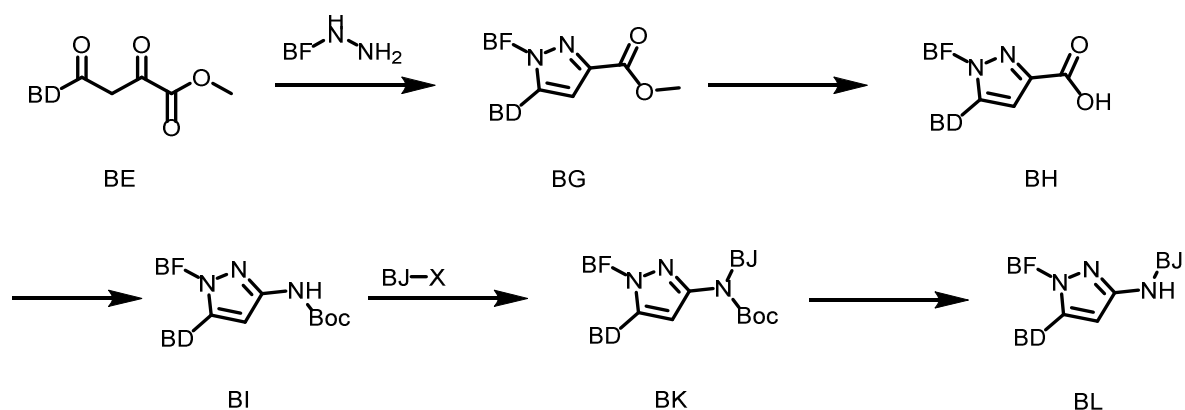
Con referencia al Esquema 4, el Compuesto AE se bromina para producir el compuesto AF. El compuesto AF se reduce selectivamente mediante intercambio de halógeno-litio, tal como utilizando un equivalente de n-LiBu, seguido por desactivación de ácido acuoso. El compuesto AG se convierte a AH utilizando condición de nitración tal como HNO₃ acuoso. El compuesto AH se clorina para producir el compuesto AI. Por ejemplo, puede ocurrir la cloración a través del uso de cloruro de fosforilo. El compuesto AJ se obtiene de reducción selectiva, tal como con hierro en ácido acético, del compuesto AI. El compuesto AJ se convierte al compuesto AL a través de una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico AK-B(OH)₂. El compuesto AO se prepara del compuesto AL haluro de arilo a través de una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico AM-B(OH)₂. El compuesto AO se acila para dar el compuesto AP. Esto se puede lograr al utilizar anhídrido acético en presencia de piridina. Se obtuvo el compuesto AQ del tratamiento del compuesto AP con nitrito de isoamilo y ácido acético. El compuesto AQ se hidrolizó bajo condiciones básicas para formar el compuesto AR. La alquilación del compuesto AR se lleva a cabo con haluro de alquilo AS-C bajo condiciones básicas para formar el compuesto AT.

Esquema 5



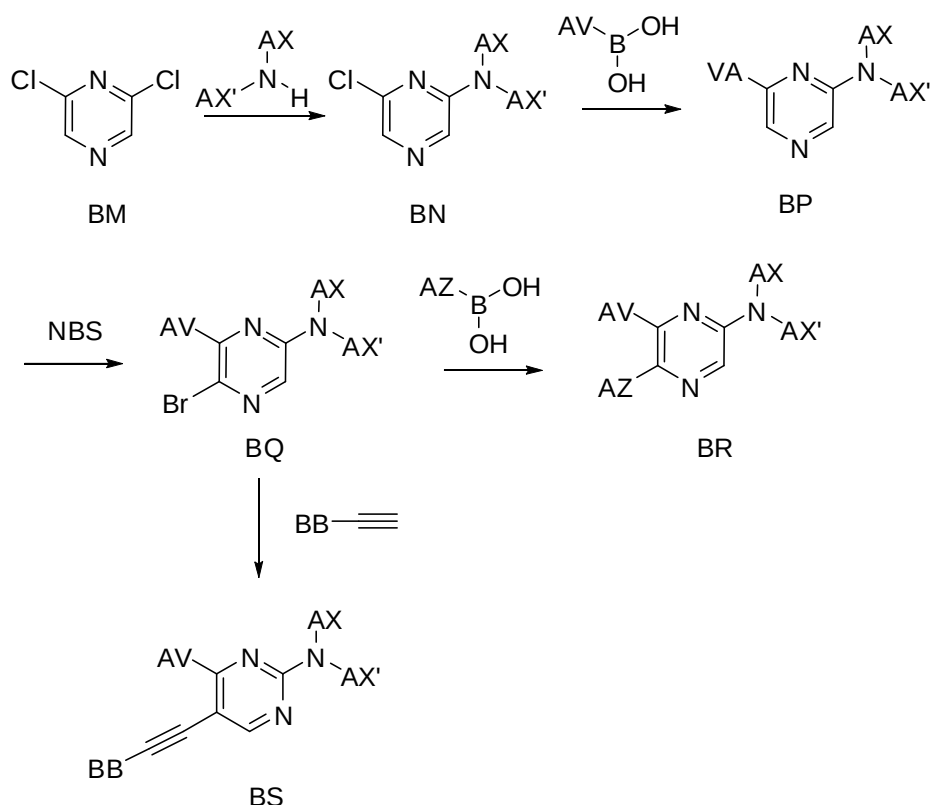
Con referencia al Esquema 5, se puede elaborar el compuesto AW al emplear reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio del compuesto AU con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico AV-B(OH)₂, a temperatura hasta 100°C. La reacción de sustitución nucleófila del compuesto AW con amina AX-NH-AX' bajo condiciones básicas a 100°C proporciona AY. El acoplamiento cruzado catalizado con paladio del AY con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico AZ-B(OH)₂, a temperatura elevada hasta 120°C proporciona pirimidina BA. Alternativamente, someter el compuesto AY a condiciones de acoplamiento cruzado Sonogashira con un alquino terminal, tal como BB-CCH, proporciona el compuesto BC.

Esquema 6



Con referencia al Esquema 6, el compuesto BE se condensa con hidrazina BF-NHNH₂ monosustituída para formar el compuesto BG. El compuesto BG se hidroliza bajo condiciones básicas para producir el compuesto BH. El compuesto BH se convierte al compuesto BI mediante redistribución de Curtius utilizando fosforazidato de fenilo (DPPA). La alquilación del compuesto BI se lleva a cabo con una variedad de electrófilos, tales como haluros de alquilo, mesilatos de alquilo, tosilatos o similares, bajo condiciones básicas para formar el compuesto BK. El compuesto BK se desprotege bajo condiciones ácidas para formar el compuesto BL.

Esquema 7



- Con referencia al Esquema 7, el compuesto BN se prepara a partir de la reacción de sustitución nucleófila del compuesto BM con amina AX-NH-AX' bajo condiciones básicas. Emplear la reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio del compuesto BN con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico AV-B(OH)₂ proporciona el compuesto BP. El tratamiento con una N-bromosuccinimida (NBS) proporciona el compuesto BQ. El acoplamiento cruzado catalizado con paladio del BQ con un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico AZ-B(OH)₂ proporciona la pirazina BR. Alternativamente, someter el compuesto BQ (o AY) a condiciones de acoplamiento cruzado Sonogashira con un alquino terminal, tal como BB-CCH, proporciona el compuesto BS.

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, se pueden seleccionar diversos sustituyentes de entre los diversos sustituyentes aquí descritos.

Composiciones farmacéuticas

- En ciertas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe aquí se administra como un producto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido descrito aquí se combina con un portador farmacéuticamente adecuado (también denominado aquí como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado sobre la base de una ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) cuya divulgación se incorpora aquí como referencia en su totalidad.
- De acuerdo con lo anterior, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o N-óxido del mismo,

junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El portador(es) (o excipiente (s)) es aceptable o adecuado si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

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

- 10 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

- 15 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 En ciertas realizaciones, el compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe por la Fórmula (I), (II), (III), o (IV) es sustancialmente puro, porque contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

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

- 30 Las dosis de la composición que comprende por lo menos un compuesto derivado de heterocíclico sustituido como se describe aquí puede diferir, dependiendo de la afección del paciente (por ejemplo humano), es decir, etapa de enfermedad, estado de salud general, edad y otros factores que un experto en la técnica médica utilizará para determinar la dosis.

- 35 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada a la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según se determina por un experto en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por dichos factores como la afección del paciente, tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, forma particular del ingrediente activo, y método de administración. En general, un régimen de dosis y tratamiento apropiado proporciona la
40 composición (s) en una cantidad suficiente para proporcionar beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o más tiempo sin enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas se pueden determinar en
45 general utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, peso o volumen de sangre del paciente.

Las dosis orales normalmente pueden variar desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1000 mg, una a cuatro veces, o más, por día.

Biología

5 La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica provocados por mecanismos diferentes de la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que cumplen una función en la regulación epigenética incluyen metilación del ADN y modificaciones de cromatina/histonas.

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

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

Las unidades de nucleosoma básicas luego se organizan adicionalmente y condensan mediante agregación y plegamiento de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible un rango de diferentes estados de
25 condensación, y la hermeticidad de la estructura de cromatina varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular.

La estructura de cromatina cumple una función crítica en la regulación de la transcripción de genes, que no puede ocurrir de manera eficiente en la cromatina muy condensada. La estructura de cromatina es controlada por una serie de modificaciones postraduccionales
30 de las proteínas histonas, notablemente en las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las colas de las histonas que se extienden más allá de la estructura del núcleo del nucleosoma. Estas modificaciones son acetilación, metilación, fosforilación, ribosilación, sumoilación, ubiquitinación, citrulinación, desiminación, y biotinilación. También se puede modificar el núcleo de las histonas H2A y H3. Las modificaciones de las histonas son parte
35 integral de diversos procesos biológicos tales como la regulación de genes, reparación del ADN, y condensación de cromosoma.

La metilación de la histona es una de las marcas de cromatina más importantes; éstas cumplen una función importante en la regulación transcripcional, respuesta a daño de ADN, formación de heterocromatina y mantenimiento, e inactivación del cromosoma X. Un descubrimiento reciente también reveló que la metilación de histona afecta el resultado de la división y empalme del pre-mARN al influenciar en el reclutamiento de los reguladores de división empalme. La metilación de histona incluye mono-, di-, y tri-metilación de lisinas, y mono-, di- simétrica y di-asimétrica metilación de argininas. Estas modificaciones pueden ser ya sea una marca de activación o represión, dependiendo del sitio y el grado de
45 metilación.

Histonas desmetilasas

Una “desmetilasa” o “proteína desmetilasa”, como se menciona aquí, se refiere a una enzima que elimina por lo menos un grupo metilo del polipéptido. Las desmetilasas comprenden un dominio JmjC, y puede ser una desmetilasa metil-lisina o metil-arginina. Algunas desmetilasas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una desmetilasa histona H3 o H4. Por ejemplo, una desmetilasa H3 se puede desmetilar en uno o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una desmetilasa H4 se puede desmetilar en histona H4K20. Se sabe que las desmetilasas pueden desmetilar un sustrato ya sea mono-, di- y/o tri-metilado. Adicionalmente, las desmetilasas histonas pueden actuar sobre un sustrato de histona de núcleo metilado, un sustrato de mononucleosoma, un sustrato de dinucleosoma y/o un sustrato de oligonucleosoma, sustrato de péptido y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

La primera desmetilasa lisina descubierta fue desmetilasa-1 específica a lisina (LSD1/KDM1), que desmetila el H3K4 o H3K9 mono y di-metilado, utilizando flavina como un cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contiene histonas desmetilasas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa H3K36 utilizando un ensayo de liberación de formaldehído, el cual recibió el nombre de dominio JmjC que contiene histona desmetilasa-1(JHDM1/KDM2A).

Posteriormente se identificaron más proteínas que contenían el dominio JmjC y luego se pudieron agrupar filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY, y sólo dominio JmjC.

LSD-1

La desmetilasa-1 específica a lisina (LSD1) es una desmetilasa lisina histona que específicamente desmetila las histonas H3 a K4 monometiladas y dimetiladas y también desmetila las histonas H3 a K9 dimetiladas. Aunque el principal objetivo de la LSD1 parece ser lisinas de histonas mono- y di-metiladas, específicamente H3K4 y H3K9, se presenta evidencia en la bibliografía de que la LSD 1 puede desmetilar las lisinas metiladas sobre las proteínas no histonas, como p53, E2F1, Dnmtl y STAT3.

La LSD1 tiene un alto grado de similitud estructural e identidad/homología de aminoácidos a oxidasas de poliamina y oxidasas de monoamina, todas las cuales (es decir., MAO-A, MAO-B y LSD1) son oxidasas amina dependientes de flavina que catalizan la oxidación de los enlaces de hidrógeno-nitrógeno y/o enlaces de hidrógeno-carbono. La LSD1 también incluye un dominio SWRIM de terminal N. Se presentan dos variantes de transcripción de la LSD1 producida por división y empalme alternativo.

Métodos de uso

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son capaces de inhibir la actividad de LSD1 en una muestra biológica al poner en contacto la muestra biológica con un compuesto heterocíclico sustituido como se divulga aquí. En algunas realizaciones, un compuesto heterocíclico sustituido como se divulga aquí 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 divulga aquí es capaz de modular los niveles de metilación de histona-3 lisina-9 en la muestra biológica.

En algunas realizaciones, el compuesto heterocíclico sustituido como se divulga aquí inhibe la actividad de LSD1 a un grado más extenso que MAO-A y/o MAO-B.

Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende inhibir la actividad de desmetilasa-1 específica a lisina al exponer la enzima

desmetilasa-1 específica a lisina a un compuesto de la Fórmula (I).

Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende inhibir la actividad de desmetilasa-1 específica a lisina al exponer la enzima desmetilasa-1 específica a lisina a un compuesto de la Fórmula (II).

- 5 Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende inhibir la actividad de desmetilasa-1 específica a lisina al exponer la enzima desmetilasa-1 específica a lisina a un compuesto de la Fórmula (III).

- 10 Una realización proporciona un método para regular la transcripción de genes en una célula que comprende inhibir la actividad de desmetilasa-1 específica a lisina al exponer la enzima desmetilasa-1 específica a lisina a un compuesto de la Fórmula (IV).

Métodos de tratamiento

- 15 Se divulgan aquí métodos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, ya sea en general o con respecto a uno o más genes objetivo específicos. La desmetilación se puede modular para controlar una variedad de funciones celulares, que incluyen, sin limitación: diferenciación; proliferación; apoptosis; tumorigénesis, leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; pérdida de cabello; o diferenciación sexual.

Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Una realización adicional es el método para tratar cáncer en un sujeto en el que el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

- 35 Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la técnica a la luz de las presentes divulgaciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan solo como ilustrativos de diversas realizaciones y no se deben interpretar que limitan la invención en cualquier forma.

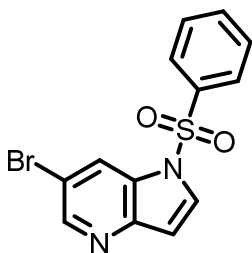
EJEMPLOS

I. Síntesis química

- 40 A menos que se indique lo contrario, se utilizaron reactivos y solventes tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Se utilizaron solventes anhidros y cristalería secada al horno para las transformaciones sintéticas sensibles a humedad y/u oxígeno.

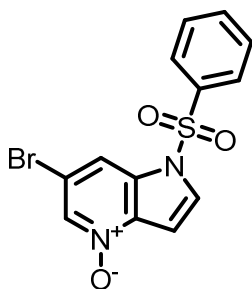
Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. Se realizaron cromatografía en columna y cromatografía de capa fina (TLC) sobre gel de sílice a menos que se indique lo contrario. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J se reportan en Hertz. Para los espectros de protones se utilizó el pico de solvente como pico de referencia.

Preparación 1A: 1-(bencenosulfonil)-6-bromopirrolo[3,2-b]piridina



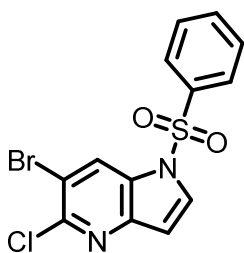
A una solución de NaH (1.13 g, 28.05 mmol, 60 %) en THF (50 mL) a 0°C se agregó 6-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (5 g, 25.5 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Una solución de THF (40 mL) de cloruro de bencenosulfonilo (4.86 g, 25.5 mmol) luego se agregó en forma de gotas a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se detuvo al agregar 50 mL de H₂O. La mezcla se concentró y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para dar 8.54 g (99%) del compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (d, J = 3.79 Hz, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.71 - 7.81 (m, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 2 H), 8.22 (d, J = 3.79 Hz, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 8.64 (d, J = 2.02 Hz, 1 H). [M+H] Calculado para C₁₃H₉BrN₂O₂S, 337, 339; Encontrado, 337, 339.

Preparación 1B: 6-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-4-óxido



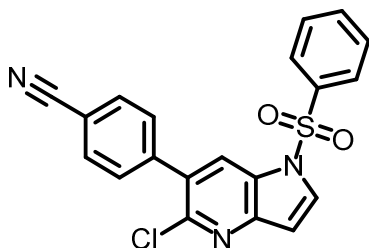
A una solución agitada de 6-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (8.54 g, 25.4 mmol) en DCM (120 mL) a 0°C se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (77% en peso, 6.83 g, 30.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se cromatografió (0-15%, MeOH:DCM) para proporcionar 6.34 g (71%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H), 7.76 - 7.84 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.12 - 8.18 (m, 3 H), 8.57 (d, J = 1.26 Hz, 1 H). [M+H] Calculado para C₁₃H₉BrN₂O₃S, 354, 356; Encontrado, 354, 356.

Preparación 1C: 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-5-cloropirrolo[3,2-b]piridina



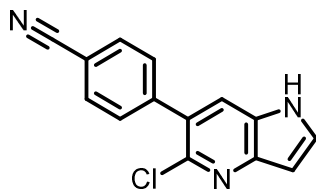
Una solución de oxiclورو de fósforo (1.43 mL, 15.3 mmol) en DCM (8 mL) se agregó en forma de gotas a una mezcla de 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrólo[3,2-b]piridina-4-óxido (4.50 g, 12.8 mmol) y trietilamina (2.13 mL, 15.3 mmol) en DCM (40 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se detuvo con agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, solución salina, se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío. El residuo se cromatografió (0-5%, MeOH:DCM) para proporcionar 2.23 g (47%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (d, J = 3.79 Hz, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H), 7.74 - 7.80 (m, 1 H), 8.14 (d, J = 7.33 Hz, 2 H), 8.31 (d, J = 3.79 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C₁₃H₈BrClN₂O₂S, 373, 375; Encontrado, 373, 375.

Preparación 1D: 4-[1-(bencenosulfonyl)-5-cloropirrólo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



A una mezcla de 1-(bencenosulfonyl)-6-bromo-5-cloropirrólo[3,2-b]piridina (2.23 g, 6.04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.25 g, 0.30 mmol), carbonato de sodio acuoso (2.0 M, 10 mL) en dioxano (40 mL), se agregó ácido 4-cianofenilborónico (0.98 g, 6.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 30 min. Se evaporó el solvente. El residuo se tomó en agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se cromatografió (0-5%, MeOH:DCM) para dar 1.79 g (75%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.73 - 7.79 (m, 3 H), 8.01 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.12 (d, J = 7.58 Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 3.79 Hz, 1 H). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₂ClN₃O₂S, 394; Encontrado, 394.

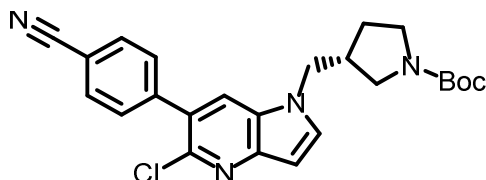
Preparación 1E: 4-(5-cloro-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-6-il)benzonitrilo



A una mezcla de 4-[1-(bencenosulfonyl)-5-cloropirrólo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo (1.18 g, 3.00 mmol) en MeOH:THF (3:2, 50 mL) se agregó NaOH (2.5 N, 12 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se acidificó (HCl 2 N) y se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con solución

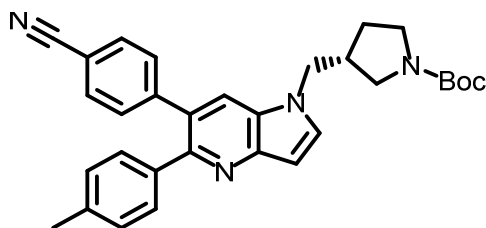
salina, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se trituró en DCM (20 mL) y se filtró para dar 580 mg (76%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.60 (br. s., 1 H), 7.72 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.81 (t, $J = 2.91$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 11.68 (br. s., 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3$, 254; Encontrado, 254.

Preparación 1F: (3S)-3-[[5-cloro-6-(4-cianofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



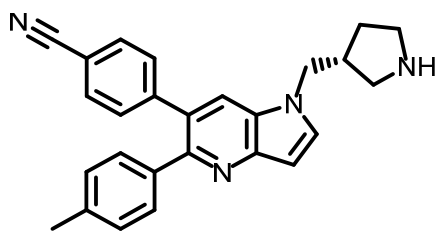
(R)-N-boc-3-bromometilpirrolidina (96 mg, 0.37 mmol) se agregó a una mezcla de 4-(5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)benzonitrilo (100 mg, 0.33 mmol) y carbonato de cesio (214 mg, 0.65 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. Se agregó (R)-N-Boc-3-bromometilpirrolidina (96 mg, 0.37 mmol) y la reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Se concentró DMF en vacío. El residuo se tomó en DCM y los sólidos insolubles se filtraron. El filtrado se cargó sobre columna de sílice y se cromatografió (0-100%, EtOAc: Hexanos) para dar 125 mg (77%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 - 1.45 (m, 9 H), 1.59 (br. s., 1 H), 1.76 (br. s., 1 H), 2.67 (br. s., 2 H), 2.89 - 3.05 (m, 1 H), 3.08 - 3.30 (m, 2 H), 4.18 - 4.39 (m, 2 H), 6.63 (d, $J = 3.03$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 3.28$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 8.21 (d, $J = 2.78$ Hz, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 437; Encontrado, 437.

Preparación 1G: (3S)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



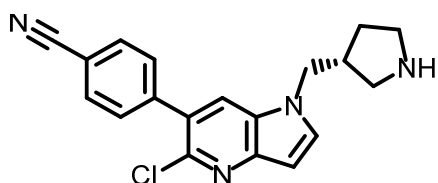
A una mezcla de (3S)-3-[[5-cloro-6-(4-cianofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.23 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 mg, 0.012 mmol), carbonato de sodio acuoso (2.0 M, 1.0 mL, 2.00 mmol) en dioxano (2 mL), se agregó ácido 4-metilfenilborónico (50 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó en el microondas a 143°C durante 1 h. Se evaporó el solvente en vacío. El residuo se tomó en DCM y se filtró. El filtrado se cromatografió (0-90%, EtOAc:Hexanos) para dar 90 mg (79%) del compuesto del título como un sólido beige. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$, 493; Encontrado, 493.

Ejemplo 1: 4-[5-(4-metilfenil)-1-[[3-(R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



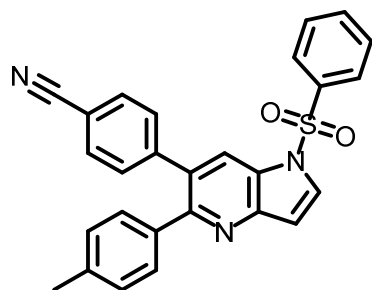
A una mezcla de (3S)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (90 mg, 0.18 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL). La reacción se agitó durante 30 min. Se evaporó el solvente en vacío. El residuo se cromatografió (0-20%, MeOH:DCM) para dar 56 mg (78%) de la sal de TFA del compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.61 - 1.77 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.76 - 3.01 (m, 3 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.24 - 3.37 (m, 2 H), 4.29 - 4.49 (m, 2 H), 6.72 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.05 - 7.14 (m, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 7.42 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.80 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.91 (br. s., 1 H), 8.23 (br. s., 1 H), 8.60 - 8.85 (m, 2 H). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₄N₄, 393; Encontrado, 393.

Ejemplo 2: 4-[5-cloro-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



A una mezcla de (3S)-3-[[5-cloro-6-(4-cianofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.11 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Se evaporó el solvente en vacío. El residuo se cromatografió (0-20%, MeOH:DCM) para dar 35 mg (96%) de la sal de TFA del compuesto del título como un sólido vidrioso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56 - 1.71 (m, 1 H), 1.90 (td, J = 12.69, 7.20 Hz, 1 H), 2.72 - 2.93 (m, 3 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 4.32 (dd, J = 7.20, 4.42 Hz, 2 H), 6.66 (d, J = 3.28 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.90 (d, J = 3.03 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.62 (br. s., 2 H). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₇ClN₄, 337; Encontrado, 337.

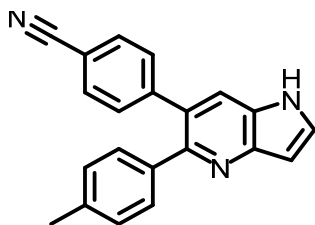
Preparación 3A: 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



A una mezcla de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-cloropirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo (300 mg, 0.76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0.038 mmol), carbonato de sodio acuoso (2.0 M, 1.15 mL, 2.28 mmol) en dioxano (7 mL) se agregó ácido 4-metilfenilborónico (310 mg, 2.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 135°C durante 3 h en el microondas. Se evaporó el solvente en vacío. El residuo se tomó en agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos se combinaron y se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄) y se

concentraron en vacío. El residuo se cromatografió (0-5%, MeOH:DCM) para dar 260 mg (47%) del compuesto del título como un sólido beige. [M+H] Calculado para C₂₇H₁₉N₃O₂S, 450; Encontrado, 450.

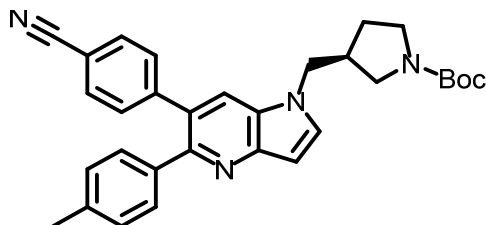
Preparación 3B: 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



5

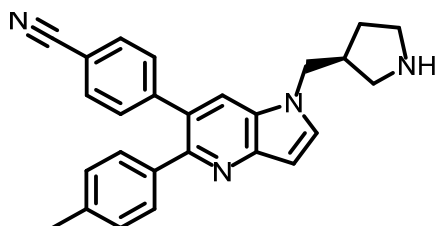
A una mezcla de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo (260 mg, 0.58 mmol) en MeOH:THF (2:1, 15 mL) se agregó NaOH (2.5 N, 3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó utilizando HCl acuoso y luego se evaporó el solvente. El residuo se tomó en agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos se combinaron y se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se cromatografió (0-5%, MeOH:DCM). Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron para proporcionar 90 mg (49%) del compuesto del título como un sólido beige. [M+H] Calculado para C₂₁H₁₅N₃, 310; Encontrado, 310.

15 Preparación 3C: (3R)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



20 Se agregó (S)-N-Boc-3-bromometilpirrolidina (137 mg, 0.52 mmol) a una mezcla de 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo (80 mg, 0.26 mmol) y carbonato de cesio (422 mg, 1.30 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. El DMF se eliminó en vacío. El residuo se tomó en DCM, y los sólidos insolubles se filtraron. El filtrado se cargó sobre columna de sílice y se cromatografió (0-10%, MeOH:DCM) para dar 45 mg (35%) del compuesto del título como un aceite incoloro. [M+H] Calculado para C₃₁H₃₂N₄O₂, 493; Encontrado, 493.

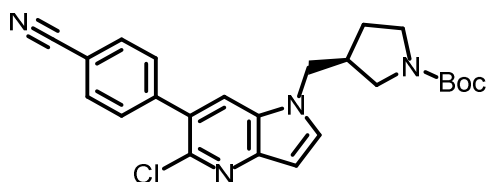
25 **Ejemplo 3:** 4-[5-(4-metilfenil)-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



A (3R)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-

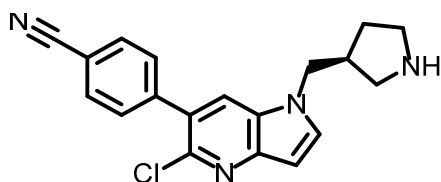
carboxilato de tert-butilo (45 mg, 0.09 mmol) en etanol (2 mL) se agregó HCl en dioxano (4 N, 1 mL). La reacción se agitó durante 2 h y se evaporó el solvente. El residuo se cromatografió (0-20%, MeOH:DCM) para dar 30 mg (84%) de la sal de HCl del compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 - 1.77 (m, 1 H), 1.89 - 2.01 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.80 - 3.02 (m, 3 H), 3.24 - 3.37 (m, 2 H), 4.48 (br. s., 2 H), 6.82 (br. s., 1 H), 7.12 - 7.29 (m, 4 H), 7.45 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.02 (br. s., 1 H), 9.28 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₆H₂₄N₄, 393; Encontrado, 393.

Preparación 4A: (3R)-3-[[5-cloro-6-(4-cianofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



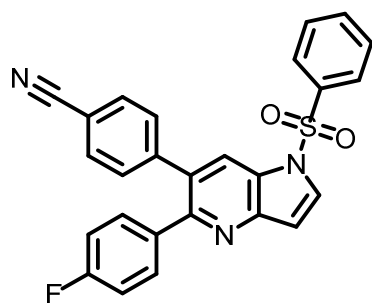
El compuesto del título se preparó en 25% de rendimiento a partir de (S)-N-boc-3-bromometilpirrolidina y se agregó a una mezcla de 4-(5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3C. [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₅ClN₃O₂, 437; Encontrado, 437.

Ejemplo 4: 4-[5-cloro-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl en 90% de rendimiento a partir de (3R)-3-[[5-cloro-6-(4-cianofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56 - 1.71 (m, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 2.71 - 2.92 (m, 2 H), 3.04 - 3.23 (m, 3 H), 4.23 - 4.39 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 3.28 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.90 (d, J = 3.28 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.63 (br. s., 1 H), 8.73 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₇ClN₄, 337; Encontrado, 337.

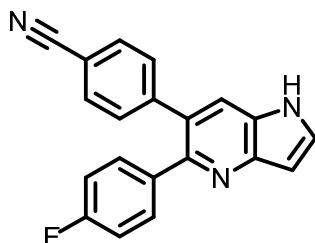
Preparación 5A: 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



A una mezcla de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-cloropirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo (1 g, 2.54 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0.13 mmol), carbonato de sodio acuoso (2.0 M, 3.31

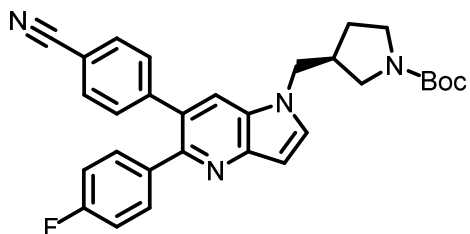
mL, 7.62 mmol) en dioxano (10 mL), se agregó ácido 4-fluoro-fenilborónico (1.42 g, 10.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 143°C durante 4 h en el microondas. Esta reacción cruda se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. [M+H] Calculado para $C_{26}H_{16}FN_3O_2S$, 454; Encontrado, 454.

5 Preparación 5B: 4-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



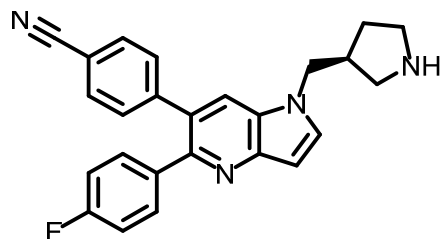
A una mezcla de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo crudo (2.54 mmol) se agregó en MeOH (10 mL) y NaOH (2.5N, 6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se extrajo con DCM. Los orgánicos se combinaron y se lavaron con solución salina, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se cromatografió (0-5 %, MeOH:DCM). Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron para proporcionar 480 mg (60%) del compuesto del título como un sólido beige. [M+H] Calculado para $C_{20}H_{12}FN_3$, 314; Encontrado, 314.

15 Preparación 5C: (3R)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



El compuesto del título se preparó en 100% de rendimiento a partir de 4-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo y (R)-N-boc-3-bromometilpirrolidina de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3C. [M+H] Calculado para $C_{30}H_{29}FN_4O_2$, 497; Encontrado, 497.

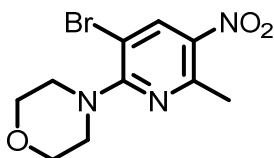
Ejemplo 5: 4-[5-(4-fluorofenil)-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl en 14% de rendimiento a partir de N-[3-[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]propil]carbamato de tert-butilo

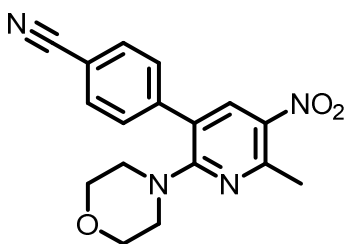
de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.68 - 1.92 (m, 2 H) 1.96 - 2.23 (m, 2 H) 2.99 - 3.18 (m, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 1 H) 3.95 (d, J = 7.07 Hz, 1 H) 4.67 (br. s., 2 H) 6.78 (d, J = 3.03 Hz, 1 H) 7.16 (t, J = 8.08 Hz, 2 H) 7.26 - 7.38 (m, 2 H) 7.44 (d, J = 8.34 Hz, 3 H) 7.83 (d, J = 8.34 Hz, 2 H) 8.04 (br. s., 1 H) 8.38 (br. s., 1 H) 8.95 - 9.34 (m, 2 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_4$, 397; Encontrado, 397.

Preparación 6A: 4-(3-bromo-6-metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina



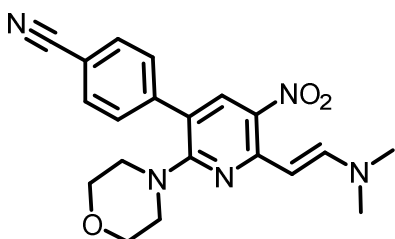
A una mezcla de 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-nitropiridina (2.00 g, 8.0 mmol) y morfolina (700 μL , 8.0 mmol) en DCM (20 mL), se agregó DIEA (1.40 mL, 8.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el solvente. El residuo se cromatografió (0-5%, MeOH:DCM) para dar 2.21 g (92%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.66 (s, 3 H), 3.57 - 3.63 (m, 4 H), 3.70 - 3.75 (m, 4 H), 8.54 (s, 1 H). Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$, 303, 305; Encontrado, 303, 305.

Preparación 6B: 4-(6-metil-2-morfolin-4-il-5-nitropiridin-3-il)benzonitrilo



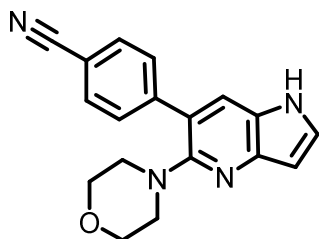
A una mezcla de 3-bromo-6-metil-2-morfolina-5-nitropiridina (2.21 g, 7.34 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.31 g, 0.37 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2.0 M, 5 mL) en dioxano (15 mL) se agregó ácido 4-cianofenilborónico (1.30 g, 8.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 110°C durante 1 h. Se evaporó el solvente, el residuo se tomó en agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se cromatografió (0-5%, MeOH:DCM) para proporcionar 2.15 g (90%) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$, 325; Encontrado, 325.

Preparación 6C: 4-[6-[(E)-2-(dimetilamino)etenil]-2-morfolin-4-il-5-nitropiridin-3-il]benzonitrilo



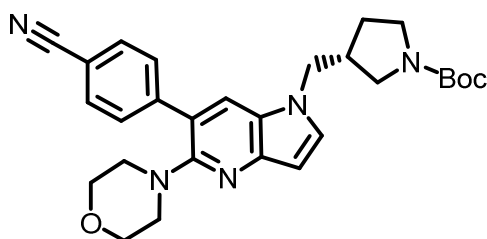
A 3-(4-cianonfenil)-6-metil-2-morfilina-5-nitropiridina (2.15 g, 7.14 mmol) en DMF (12 mL) se agregó N,N-dimetilformamida dimetil acetal (5.6 mL, 42.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se calentó a 100°C durante 3 h. Se eliminó el solvente en vacío para dar 2.7 g (99%) del compuesto del título como un sólido rojo burdeos. Este residuo se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₁N₅O₃, 380; Encontrado, 380.

Preparación 6D: 4-(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)benzonitrilo



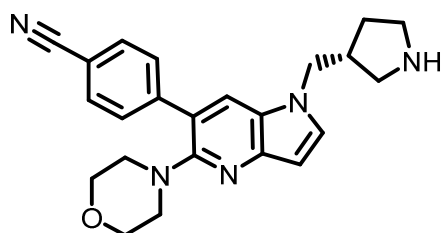
4-[6-[(E)-2-(dimetilamino)etenil]-2-morfolin-4-il-5-nitropiridin-3-il]benzonitrilo (2.7 g, 7.14 mmol) se disolvió en MeOH:DCM (200 mL, 1:10). Pd/C (10% w, 330 mg, 0.72 mmol) se agregó bajo nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se desplazó por hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró en vacío. El residuo se cromatografió (0-10%, MeOH:DCM) para dar 1.41 g (65%) del compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 - 2.99 (m, 4 H), 3.47 - 3.62 (m, 4 H), 6.46 (t, J = 2.15 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 2.91 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.85 - 7.98 (m, 4 H), 11.25 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₆N₄O, 305; Encontrado, 305.

Preparación 6E: (3S)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-morfolin-4-ilpirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



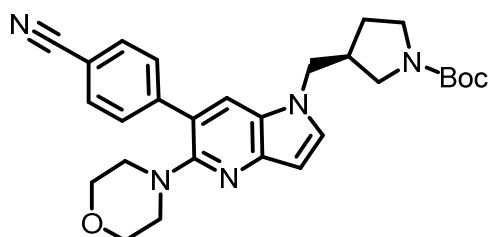
A una solución de 4-(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)benzonitrilo (100 mg, 0.33 mmol) en DMF (3 mL) se agregó (R)-N-boc-3-bromometilpirrolidina (96 mg, 0.37 mmol) seguido por carbonato de cesio (214 mg, 0.65 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. Se agregó (R)-N-Boc-3-bromometilpirrolidina (96 mg, 0.37 mmol) y la reacción se agitó a 90°C durante 2 h. El DMF se eliminó en vacío. El residuo se tomó en DCM y los sólidos insolubles se filtraron. El filtrado se cargó sobre columna de sílice y se cromatografió (0-100%, EtOAc:Hexanos) para proporcionar 125 mg (77%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₃N₅O₃, 488; Encontrado, 488.

Ejemplo 6: 4-[5-morfolin-4-il-1-[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



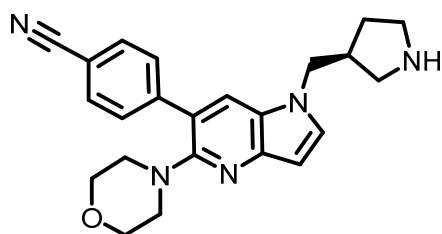
A (3S)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-morfolin-4-ilpirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (125 mg, 0.26 mmol) en etanol (4 mL) se agregó HCl en dioxano (4 N, 3 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Se evaporó el solvente en vacío. El residuo se cromatografió (0-20%, MeOH:DCM) para dar 71 mg (70 %) de la sal de HCl del compuesto del título como un sólido amarillo calro (HCl salt). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.73 - 2.87 (m, 2 H), 2.86 - 2.97 (m, 4 H), 3.05 - 3.15 (m, 3 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 3.54 (d, J = 4.55 Hz, 4 H), 4.23 - 4.32 (m, 2 H), 6.49 (d, J = 3.03 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 3.03 Hz, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 4 H), 8.01 (s, 1 H), 9.07 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₅N₅O, 388; Encontrado, 388.

Preparación 7A: (3R)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-morfolin-4-ilpirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



El compuesto del título se preparó en 58% de rendimiento a partir de (S)-N-boc-3-bromometilpirrolidina y 4-(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 6E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (s, 9 H), 1.50 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.88 (m, 1 H), 2.61 - 2.77 (m, 2 H), 2.90 (br. s., 4 H), 2.95 - 3.23 (m, 3 H), 3.54 (br. s., 4 H), 4.23 (d, J = 7.58 Hz, 2 H), 6.46 (d, J = 2.80 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 2.78 Hz, 1 H), 7.83 - 8.05 (m, 5 H). [M+H] Calculado para C₂₈H₃₃N₅O₃, 488; Encontrado, 488.

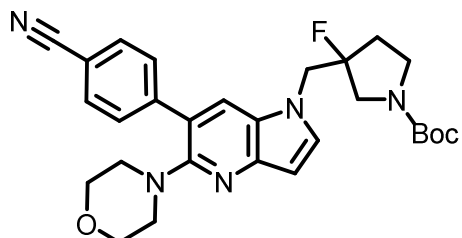
Ejemplo 7: 4-[5-morfolin-4-il-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



A (3R)-3-[[6-(4-cianofenil)-5-morfolin-4-ilpirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (116 mg, 0.19 mmol) en etanol (4 mL) se agregó HCl en dioxano (4 N, 3 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Se evaporó el solvente en vacío para dar 81 mg (99 %) de la sal de HCl del compuesto del título como un sólido amarillo calro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 - 1.73 (m, 1 H), 1.83 - 1.97 (m, 1 H), 2.72 - 2.91 (m, 2 H), 2.92 - 3.03 (m, 4 H), 3.06 - 3.20 (m, 2 H), 3.21 - 3.38 (m, 1 H), 3.48 - 3.59 (m, 4 H), 4.25 - 4.39

(m, 2 H), 6.58 (br. s., 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.89 - 8.02 (m, 4 H), 8.22 (br. s., 1 H), 8.98 (br. s., 1 H), 9.25 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{25}N_5O$, 388; Encontrado, 388.

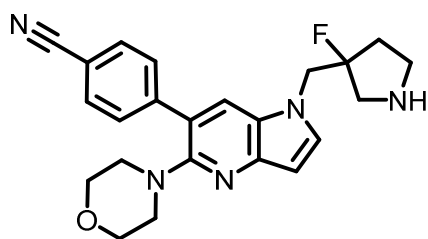
Preparación 8A: 3-[[6-(4-cianofenil)-5-morfolin-4-ilpirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



5

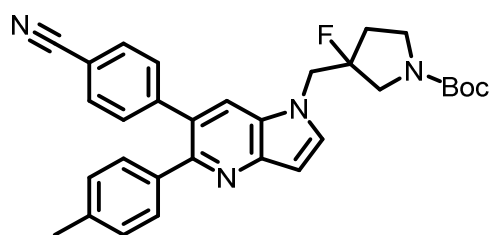
El compuesto del título se preparó en 79% de rendimiento a partir de 1-N-boc-3-bromometil-3-fluoro-pirrolidina y 4-(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 6E. [M+H] Calculado para $C_{28}H_{32}FN_5O_3$, 506; Encontrado, 506.

10 **Ejemplo 8:** 4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]-5-morfolin-4-ilpirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



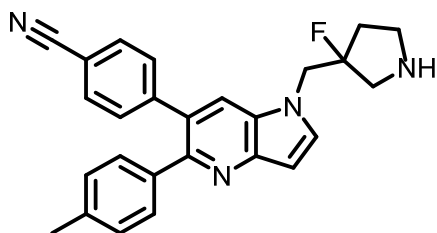
15 La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 88% de rendimiento a partir de 3-[[6-(4-cianofenil)-5-morfolin-4-ilpirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 - 2.39 (m, 2 H), 2.89 - 3.03 (m, 4 H), 3.21 - 3.34 (m, 2 H), 3.35 - 3.48 (m, 2 H), 3.50 - 3.60 (m, 4 H), 4.73 - 4.87 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 2.78 Hz, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.87 - 8.02 (m, 4 H), 8.09 (br. s., 1 H), 9.44 (br. s., 1 H), 9.66 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{24}FN_5O$, 406; Encontrado, 406.

20 Preparación 9A: 3-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



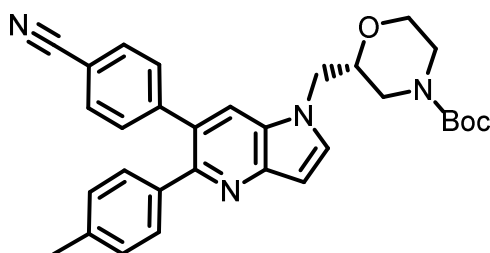
25 El compuesto del título se preparó en 41% de rendimiento a partir de 1-N-boc-3-bromometil-3-fluoro-pirrolidina y 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3C. [M+H] Calculado para $C_{31}H_{31}FN_4O_2$, 511; Encontrado, 511.

Ejemplo 9: 4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



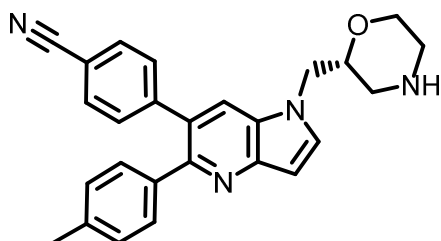
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 66% de rendimiento a partir de 3-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.08 (br. s., 1 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 3.33 (d, J = 5.05 Hz, 4 H), 4.77 - 5.15 (m, 2 H), 6.90 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 4 H), 7.43 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.13 (br. s., 1 H), 8.65 (br. s., 1 H), 9.67 (br. s., 1 H), 9.98 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₃FN₄, 411; Encontrado, 411.

Preparación 10A: (2S)-2-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de tert-butilo



(2R)-2-(bromometil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (145 mg, 0.52 mmol) se agregó a una mezcla de 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo (80 mg, 0.26 mmol) y carbonato de cesio (422 mg, 1.30 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. Los sólidos insolubles se filtraron y se concentró DMF en vacío para dar 282 mg (100%) del compuesto del título como un semisólido marrón. Este residuo se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. [M+H] Calculado para C₃₁H₃₂N₄O₃, 509; Encontrado, 509.

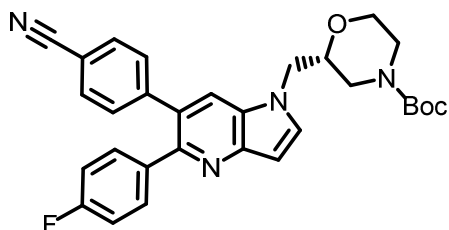
Ejemplo 10: 4-[5-(4-metilfenil)-1-[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl en 36% de rendimiento a partir de (2S)-2-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.20 - 2.40 (m, 3 H) 2.76 (d, J = 11.37 Hz, 1 H) 2.91 (d, J =

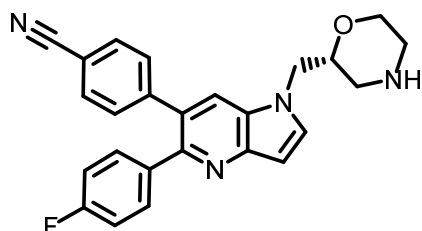
12.13 Hz, 1 H) 3.06 - 3.24 (m, 2 H) 3.37 (d, J = 11.87 Hz, 2 H) 3.94 (d, J = 9.60 Hz, 2 H) 4.13 (br. s., 1 H) 4.43 - 4.74 (m, 2 H) 6.84 (br. s., 1 H) 7.14 - 7.34 (m, 4 H) 7.39 - 7.54 (m, 2 H) 7.85 (d, J = 8.34 Hz, 2 H) 8.06 (br. s., 1 H) 8.49 - 8.75 (m, 1 H) 9.25 - 9.67 (m, 2 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₆H₂₄N₄O, 409; Encontrado, 409.

- 5 Preparación 11A: (2S)-2-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de tert-butilo



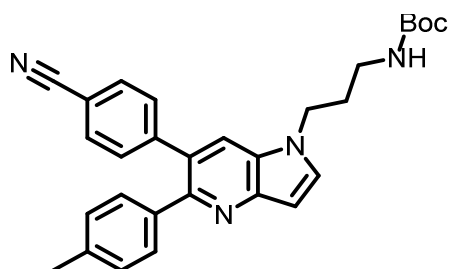
- 10 El compuesto del título se preparó en 100% de rendimiento a partir de 4-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo y (2R)-2-(bromometil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 10A. [M+H]⁺ Calculado para C₃₀H₂₉FN₄O₃, 513; Encontrado, 513.

Ejemplo 11: 4-[5-(4-fluorofenil)-1-[[[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl en 27% de rendimiento a partir de (2S)-2-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.71 - 2.81 (m, 1 H) 2.92 (d, J = 11.62 Hz, 1 H) 3.15 (d, J=13.14 Hz, 1 H) 3.35 (d, J = 12.88 Hz, 1 H) 3.94 (d, J = 9.09 Hz, 2 H) 4.11 (br. s., 1 H) 4.39 - 4.72 (m, 2 H) 6.80 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.29 (m, 2 H) 7.29 - 7.53 (m, 4 H) 7.71 - 7.92 (m, 2 H) 7.92 - 8.10 (m, 1 H) 8.45 (br. s., 1 H) 9.13 - 9.55 (m, 2 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₅H₂₁FN₄O, 413; Encontrado, 413.

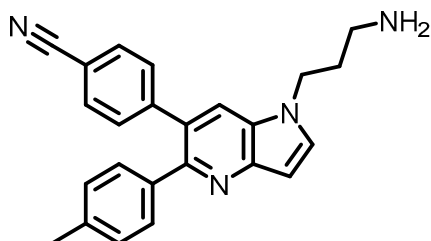
Preparación 12A: N-[3-[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]propil]carbamato de tert-butilo



El compuesto del título se preparó en 100% de rendimiento a partir de 4-[5-(4-metilfenil)-

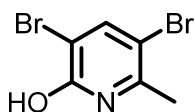
1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo y N-(3-bromopropil)carbamato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 10A. [M+H] Calculado para C₂₉H₃₀N₄O₂, 466; Encontrado, 466.

Ejemplo 12: 4-[1-(3-aminopropil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo



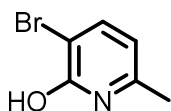
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl en 20% de rendimiento a partir de N-[3-[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]propil]carbamato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.05 - 2.21 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.78 (d, J = 5.81 Hz, 2 H) 4.51 (br. s., 2 H) 6.82 (br. s., 2 H) 7.09 - 7.31 (m, 4 H) 7.46 (d, J = 8.34 Hz, 2 H) 7.84 (d, J = 8.34 Hz, 2 H) 7.98 (br. s., 2 H) 8.16 (br. s., 1 H) 8.62 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂N₄, 366; Encontrado, 366.

Preparación 13A: 3,5-dibromo-6-metilpiridin-2-ol



A un matraz de reacción de tres cuellos de 1 L empacado con lámina de aluminio se agregó una solución de 2-hidroxi-6-metil-piridina (27.4 g, 0.25 mol) en acetonitrilo seco (300 mL). Se agregó NBS (89 g, 0.5 mol) en forma de porciones a la mezcla durante 20 min a 0°C. Cuando la suspensión fue difícil de agitar, se agregó acetonitrilo seco adicional (200 ml) y se continuó la agitación a 30° C durante 1.5 h. La suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó profundamente con metanol (50 mL x 3) y se secó para dar 58.6 g (88%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1 H), 2.46 (s, 3 H). [M+H] Calculado para C₆H₅Br₂NO, 268, 270; Encontrado, 268, 270.

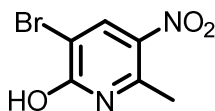
Preparación 13B: 3-bromo-6-metilpiridin-2-ol



En un matraz de reacción de tres cuellos de 2 L (secado a la llama), 3,5-dibromo-6-metilpiridin-2-ol (51.6 g, 193 mmol) en THF seco (500 mL) se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -67°C. Se agregó en forma de gotas n-BuLi (178 mL, 445 mmol) durante 1 h a una temperatura mantenida por debajo de -60°C. La mezcla se agitó durante 1.5 h a -60°C. Se agregó en forma de gotas NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) durante 1 h a una temperatura entre -65°C y -40°C. La mezcla de reacción se agitó a -40° C durante 15 min, se dejó alcanzar 25°C y luego se agitó durante la noche. La mezcla se concentró para eliminar THF y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (200 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna

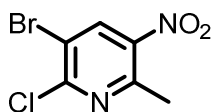
sobre gel de sílice (10-50%, EtOAc:PE) para dar 6.07 g (17%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.94 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.37 (t, $J = 8.4$ Hz, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}$, 189, 191; Encontrado, 189, 191.

5 Preparación 13C: 3-bromo-6-metil-5-nitropiridin-2-ol



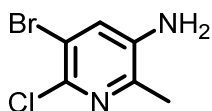
En un matraz de fondo redondo de 500 mL, un HNO_3 aql 65% acuoso se agitó a 0°C y se introdujo 3-bromo-6-metilpiridin-2-ol (5.7 g, 30.3 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h. Después de verter la mezcla en agua helada (200 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina (200 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (25%, EtOAc:PE) para dar 4.7 g (67%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.85 (s, 3 H), 8.66 (s, 1 H), 2.86 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_3$, 235, 237; Encontrado, 235, 237.

Preparación 13D: 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-nitropiridina



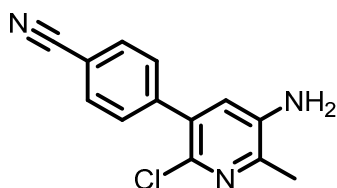
En un matraz de fondo redondo de 500 mL individual, se agregó en forma de gotas POCl_3 (12 g, 78.1 mmol) a 3-bromo-6-metil-5-nitropiridin-2-ol (4 g, 15.87 mmol). Esta mezcla luego se agitó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C , se vertió en agua helada y se agitó durante 10 min. Luego se agregó solución de NaHCO_3 saturada (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina (200 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 2.8 g (65 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1 H), 2.83 (s, 3 H).

Preparación 13E: 5-bromo-6-cloro-2-metilpiridin-3-amina



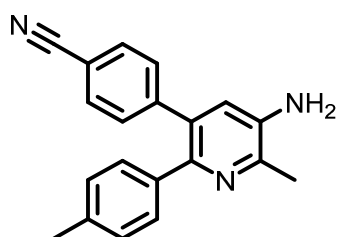
A una solución de 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-nitropiridina (2.2 g, 8.7 mmol) en EtOH (100 mL) se agregó Fe (4.8 g, 85.7 mmol) y HOAc (300 mL). La mezcla se agitó a 30°C durante 13 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró en vacío para eliminar EtOH y la mayoría del HOAc. La capa acuosa restante se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina (100 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 1.66 g (86%) del compuesto del título como un sólido marrón. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrClN}_2$, 221, 223; Encontrado, 221, 223.

35 Preparación 13F: 4-(5-amino-2-cloro-6-metilpiridin-3-il)benzonitrilo



5 A una solución de 5-bromo-6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (1.66 g, 7.48 mmol) en dioxano (50 mL) se agregó ácido 4-cianofenilborónico (1.2 g, 8.97 mmol), Na_2CO_3 (2.5 g, 23.6 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (306 mg, 0.37 mmol) y unas pocas gotas de agua. La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min y se calentó a 70° C durante 13 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (15-25%, EtOAc:PE) para proporcionar 1.42 g (79%) del compuesto del título como un sólido marrón. [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$, 244; Encontrado, 244.

Preparación 13G: 4-[5-amino-6-metil-2-(4-metilfenil)piridin-3-il]benzonitrilo

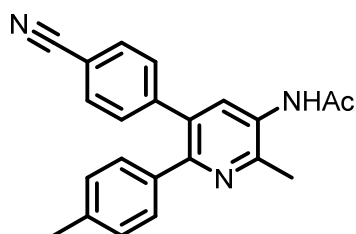


10

15 A una solución de 4-(5-amino-2-cloro-6-metilpiridin-3-il)benzonitrilo (1.4 g, 5.76 mmol) en dioxano (50 mL) se agregó 4-(5-amino-2-cloro-6-metilpiridin-3-il)benzonitrilo (1.1 g, 8.15 mmol), Na_2CO_3 (2.2 g, 20.7 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.8 g, 1.09 mmol) y unas pocas gotas de agua. La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min y se calentó a 110° C durante 14 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (15-25%, EtOAc:PE) para proporcionar 1.3 g (76%) del compuesto del título como un sólido amarillo calro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3$, 300; Encontrado, 300.

20

Preparación 13H: N-[5-(4-cianofenil)-2-metil-6-(4-metilfenil)piridin-3-il]acetamida

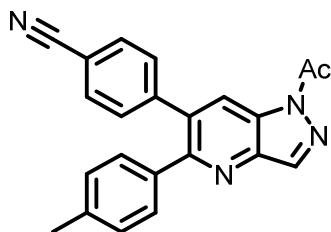


25

A una solución de 4-[5-amino-6-metil-2-(4-metilfenil)piridin-3-il]benzonitrilo (1.3 g, 4.35 mmol) en DCM (50 mL) se agregó piridina (1.4 mL, 15 mmol) y Ac_2O (1.3 mL, 13 mmol). La mezcla se agitó a 30° C durante 16 h. A la mezcla de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío para dar 1.3 g (86%) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$, 342; Encontrado, 342.

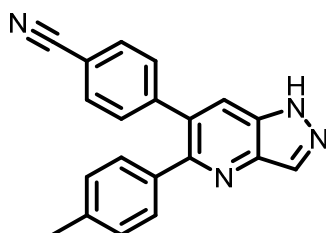
30

Preparación 13I: 4-[1-acetil-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo



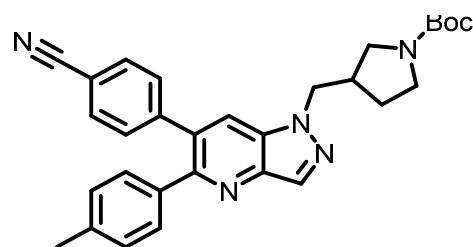
A una solución de N-[5-(4-cianofenil)-2-metil-6-(4-metilfenil)piridin-3-il]acetamida (1.3 g, 3.81 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó nitrito de tert-butilo (630 mg, 6.1 mmol), Ac₂O (1.1 mL, 11.5 mmol) y KOAc (452 mg, 4.6 mmol). La mezcla se calentó a 80° C durante 2 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ al 10% (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, NaHCO₃, solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío para dar 0.8 g (60%) del compuesto del título como sólido marrón. [M+H]
Calculado para C₂₂H₁₆N₄O, 353; Encontrado, 353.

Preparación 13J: 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo



A 4-[1-acetil-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo (0.8 g, 2.27 mmol) en THF/MeOH (30 mL, 2:1) se agregó NaOH (2.3 M, 3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el solvente en vacío. El residuo se tomó en agua (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna (33%, EtOAc:PE) para dar 0.41 g (58%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H). [M+H]
Calculado para C₂₀H₁₄N₄, 311; Encontrado, 311.

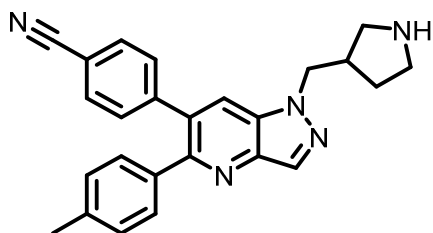
Preparación 13K: 3-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución de 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo (100 mg, 0.32 mmol) y 3-[(4-etilfenil)sulfonyloximetil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (185 mg, 0.52 mmol) en DMF (5 mL) se agregó carbonato de potasio (209 mg, 0.96 mmol). La mezcla

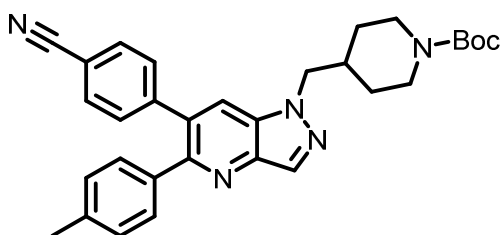
luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL x 2), solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 66 mg (43%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.41 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.48-3.43 (m, 2 H), 3.34-3.32 (m, 1 H), 3.18 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 2.90-2.91 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.00-1.98 (m, 1 H), 1.75-1.73 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H). [M+H]⁺ Calculado para C₃₀H₃₁N₅O₂, 494; Encontrado, 494.

Ejemplo 13: 4-[5-(4-metilfenil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo



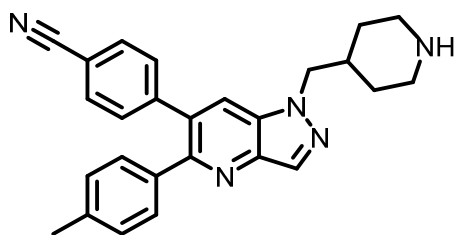
Una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 3 mL) se agregó a 4-[5-(4-metilfenil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo (66 mg, 0.13 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se concentró para proporcionar 49 mg (94%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.10 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.87-4.85 (m, 2 H), 3.62-3.49 (m, 3 H), 3.29-3.17 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.28-2.24 (m, 1 H), 1.99-1.93 (m, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₅H₂₃N₅, 394; Encontrado, 394.

Preparación 14A: 4-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



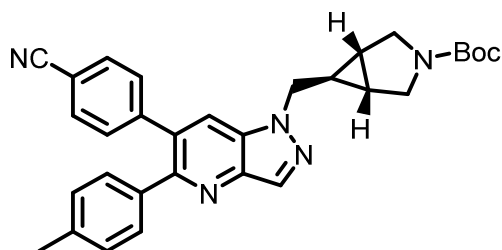
A una solución de 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo (80 mg, 0.26 mmol) y 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (138 mg, 0.49 mmol) en DMF (3 mL) se agregó carbonato de potasio (120 mg, 0.55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL x 2), solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como aceite amarillo. Este aceite se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. [M+H]⁺ Calculado para C₃₁H₃₃N₅O₂, 508; Encontrado, 508.

Ejemplo 14: 4-[5-(4-metilfenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo



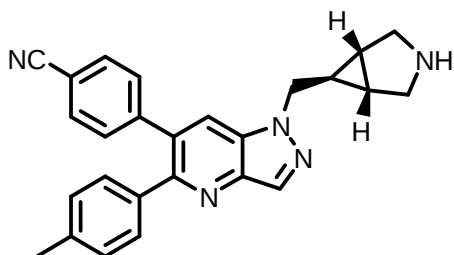
A 4-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (76 mg, 0.15 mmol) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 4 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 25 mg (41%) del compuesto del título como sólido blanco. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 8.18 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.94 (s, 4 H), 4.33 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.31 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 10.4 Hz, 2 H), 2.24-2.23 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.69 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 1.47-1.29 (m, 2 H). Calculado para C₂₆H₂₅N₅, 408; Encontrado, 408.

Preparación 15A: (1S,5R)-6-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo



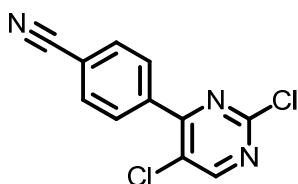
Una mezcla de 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo (100 mg, 0.32 mmol), (1S,5R)-6-(clorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (115 mg, 0.49 mmol) y K₂CO₃ (150 mg, 0.69 mmol) en DMF (8 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL x 3), solución salina (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 62 mg (38 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.41 - 4.35 (m, 2 H), 3.63 - 3.61 (m, 1 H), 3.50 - 3.48 (m, 1 H), 3.37 - 3.36 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.62 - 1.67 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 1.26 - 1.14 (m, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₃₁H₃₁N₅O₂, 506; Encontrado, 506.

Ejemplo 15: 4-[1-[[[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo



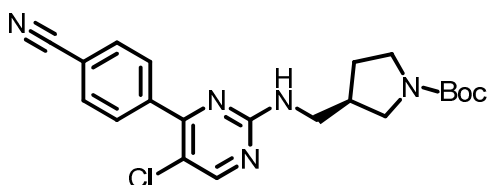
A una solución de (1S,5R)-6-[[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (62 mg, 0.12 mmol) en DCM (5 mL) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 2 mL). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se concentró para dar 35 mg (72 %) del compuesto del título como la sal de HCl como un aceite amarillo. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.85 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 4 H), 4.64 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.61 - 3.59 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.08 - 2.10 (m, 2 H), 1.72 - 1.74 (m, 1 H). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₃N₅, 406; Encontrado, 406.

10 Preparación 16A: 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzonitrilo



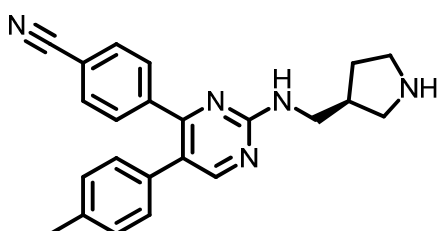
A un recipiente de presión de 100 mL cargado con 2,4,5-tricloropirimidina (1.83 g, 10 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó ácido (4-cianofenil)borónico (1.47 g, 10 mmol), PdCl₂(dppf) (146 mg, 0.2 mmol), y Na₂CO₃ (10 mL, 2M). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 min y se selló. La reacción se mantuvo a 70°C durante 1 h con agitación vigorosa. Se agregó agua y la mezcla heterogénea se filtró. La torta de filtro se recogió en etanol, se agitó durante 10 min, se filtró, y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (2.2 g, 89%) como cristales blancuzcos. [M+H] calculado para C₁₁H₅N₃Cl₂, 250; encontrado 250.

20 Preparación 16B: (3R)-3-([5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino)metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



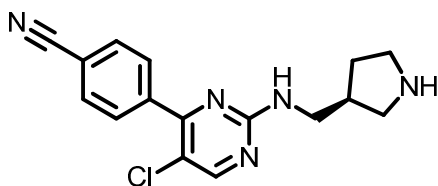
A un frasco que contiene 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzonitrilo (496 mg, 2 mmol) en etanol (5 mL), se agregó (3S)-3-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 2 mmol), y DIEA (694 µL, 4 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La reacción se concentró en vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de EtOAc al 0-50 en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (743 mg, 90%) como un sólido amorfo amarillo. [M+H] calculado para C₂₁H₂₄N₅O₂Cl, 414; encontrado 414.

Ejemplo 16: 4-[5-(4-metilfenil)-2-([(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino)pirimidin-4-il]benzonitrilo



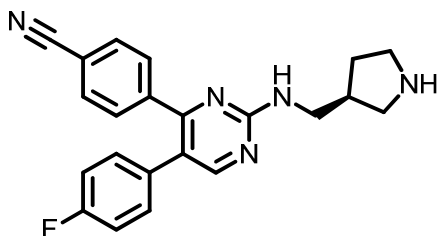
A un frasco para microondas cargado con (3R)-3-({[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino}metil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (206 mg, 0.5 mmol) en dioxano (3 mL) se agregó ácido (4-metilfenil)borónico (136 mg, 1 mmol), PdCl₂(dppf) (36 mg, 0.05 mmol), y Na₂CO₃ (1 mL, 2M). La mezcla se purgó con N₂ durante 2 min y se selló. La reacción se irradió en el microondas a 120°C durante 2 h o se mantuvo a 120°C sobre un bloque de calentamiento durante 16 h. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de EtOAc al 0-50 en hexanos) para proporcionar una espuma amorfa amarilla que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (gradiente de ACN al 75%-95% en agua con HCO₂H al 0.1%) para proporcionar (3R)-3-({[4-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]amino}metil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo como una espuma amorfa amarilla. La espuma se disolvió en DCM (2 mL) seguido por adición en forma de gotas de TFA (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró en vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (109 mg, 47%) como una espuma amorfa blancuzca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.79 - 1.95 (m, 1 H), 2.12 - 2.29 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.78 - 2.93 (m, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 1 H), 3.26 - 3.49 (m, 3 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 5.76 - 6.01 (m, 1 H), 6.88 - 7.02 (m, 2 H), 7.08 - 7.18 (m, 2 H), 7.47 - 7.62 (m, 4 H), 8.09 - 8.29 (m, 1 H), 8.29 - 8.39 (m, 1 H). [M+H] calculado para C₂₃H₂₃N₅, 370; encontrado 370.

Ejemplo 17: 4-(5-cloro-2-{{(3S)-pirrolidin-3-ilmetil}amino}pirimidin-4-il)benzonitrilo



(3R)-3-({[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino}metil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo disuelto en DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL) en forma de gotas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró en vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (59 mg, 47%) como una espuma amorfa blancuzca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d): δ ppm 1.68 - 2.08 (m, 1 H), 2.12 - 2.49 (m, 1 H), 2.66 - 3.11 (m, 1 H), 3.37-3.90 (m, 6 H), 7.67 - 8.13 (m, 4 H), 8.44 - 8.83 (s, 1 H), 9.45 - 10.14 (br. s., 2 H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₆N₅Cl, 314; encontrado 314.

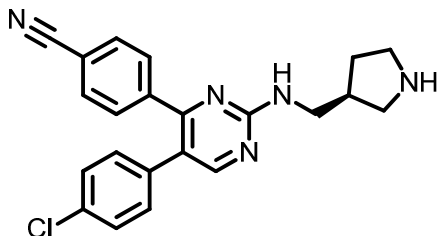
Ejemplo 18: 4-[5-(4-fluorofenil)-2-{{(3S)-pirrolidin-3-ilmetil}amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo



La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 34% de rendimiento utilizando (3R)-3-({[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino}metil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-fluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 16. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.59 - 1.85 (m, 1 H), 1.97 - 2.17 (m, 1 H), 2.59 - 2.72 (m, 1 H), 2.82 - 3.01 (m, 1 H), 3.06 - 3.36 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 7.15 (d, J=7.07 Hz, 4 H), 7.40 - 7.56 (m, 2 H), 7.67 - 7.79 (m, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 8.38 (s,

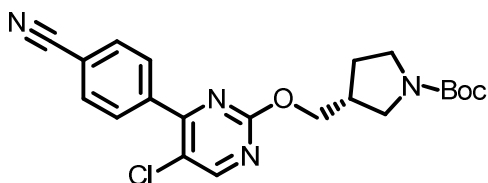
1 H), 8.54 - 8.78 (m, 2 H). [M+H] calculado para C₂₂H₂₀N₅F, 374; encontrado 374.

Ejemplo 19: 4-[5-(4-clorofenil)-2-[[[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo



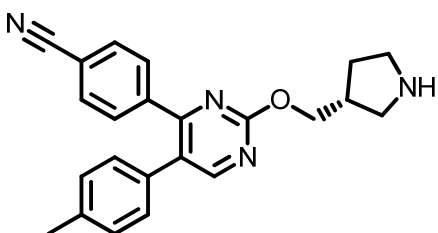
5 La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 31% de rendimiento utilizando (3R)-3-([5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino)metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-clorofenil)borónico, [éster de pinacol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 16. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.62 - 1.83 (m, 1 H), 1.94 - 2.17 (m, 1 H), 2.62 - 2.74 (m, 1 H), 2.86 - 3.02 (m, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 3.27 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 7.07 - 7.19 (m, 2 H), 7.29 - 7.43 (m, 2 H), 7.44 - 7.56 (m, 2 H), 7.62 - 7.75 (m, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.60 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para C₂₂H₂₀N₅Cl, 390; encontrado 390.

Preparación 20A: (3R)-3-([5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]oxi)metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



15 A un matraz de fondo redondo cargado con (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (664 mg, 3.3 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C se agregó NaH (144 mg, 3.6 mmol, 60%). La reacción se permitió agitar durante 30 min a temperatura ambiente antes de agregar 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzonitrilo (744 mg, 3 mmol) a 0°C. Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se detuvo con NH₄Cl saturado y se puso en EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con agua (3X) y solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (655 mg, 53%) como un sólido amorfo amarillo. [M+H] calculado para C₂₁H₂₃N₄O₃Cl, 415; encontrado 415.

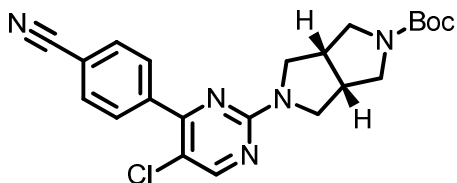
Ejemplo 20: 4-[5-(4-metilfenil)-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetoxi]pirimidin-4-il]benzonitrilo



A un frasco para microondas cargado con (3R)-3-([5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]oxi)metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (103 mg, 0.25 mmol) en dioxano (3 mL) se

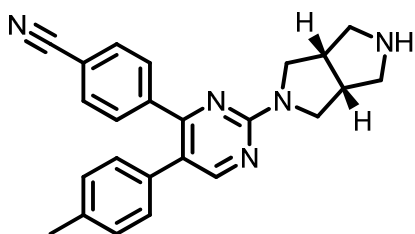
agregó ácido (4-metilfenil)borónico (68 mg, 0.5 mmol), PdCl₂(dppf) (36 mg, 0.05 mmol), y Na₂CO₃ (1 mL, 2M). La mezcla se purgó con N₂ durante 2 min y se selló. La reacción se irradió en el microondas a 120°C durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar una espuma amorfa amarilla que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (gradiente de ACN al 75%-95% en agua con 0.1% HCO₂H) para proporcionar (3R)-3-([4-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]oxi)metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo como una espuma amorfa amarilla. La espuma se disolvió en DCM (2 mL) y seguido por en adición en forma de gotas de TFA (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró en vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (35 mg, 30%) como una espuma amorfa blancuzca. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.70 - 1.96 (m, 1 H), 2.05 - 2.23 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.76 - 2.91 (m, 1 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 3.13 - 3.24 (m, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 3.35 - 3.48 (m, 1 H), 4.34 - 4.52 (m, 2 H), 7.01 - 7.13 (m, 2 H), 7.18 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.83 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 - 8.87 (m, 2 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂N₄O, 371; encontrado 371.

Preparación 21A: (3aR,6aS)-5-[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo



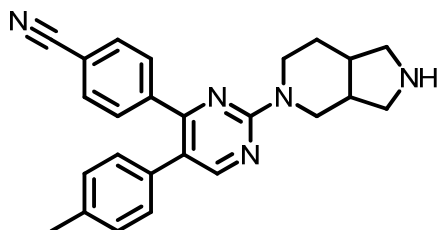
A un frasco que contiene 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzonitrilo (144 mg, 0.58 mmol) en etanol (2 mL) se agregó (3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo (123 mg, 0.58 mmol), y DIEA (144 μL, 1.2 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. La reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de EtOAc al 0-50 en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (242 mg, 98%) como un sólido amorfo amarillo. [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₄N₅O₂Cl, 426; encontrado 426.

Ejemplo 21: 4-{2-[(3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo



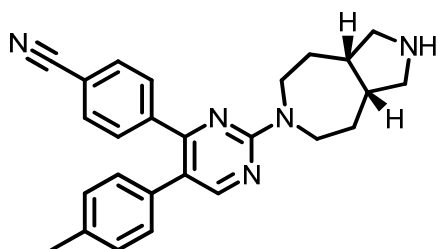
La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 33% de rendimiento utilizando (3aR,6aS)-5-[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 16. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.98 - 3.27 (m, 4 H), 3.46 (m, 2 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.72 - 3.83 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.78 - 8.98 (m, 2 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃N₅, 382; encontrado 382.

Ejemplo 22: 4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo



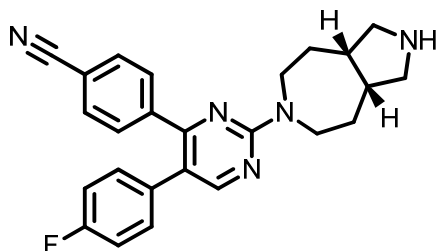
La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 37% de rendimiento partiendo de octahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-2-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄): δ ppm 1.53 - 1.70 (m, 1 H), 1.84 - 1.99 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.59 - 2.75 (m, 2 H), 2.99 - 3.11 (m, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 3.37 - 3.48 (m, 3 H), 3.68 - 3.82 (m, 1 H), 4.41 - 4.61 (m, 2 H), 6.94 - 7.06 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.54 - 7.59 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.08 Hz, 3 H), 8.38 (s, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₅N₅, 396; encontrado 396.

Ejemplo 23: 4-{2-[(3aR,8aS)-decahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo



La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 28% de rendimiento partiendo de (3aR,8aS)-decahidropirrolo[3,4-d]azepine-2-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.62 - 1.79 (m, 2 H), 1.82 - 1.99 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 2.76 - 2.95 (m, 2 H), 3.28 - 3.40 (m, 2 H), 3.40 - 3.54 (m, 2 H), 4.25 - 4.43 (m, 2 H), 7.00 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.53 - 8.64 (m, 1 H), 8.64 - 8.79 (m, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇N₅, 410; encontrado 410.

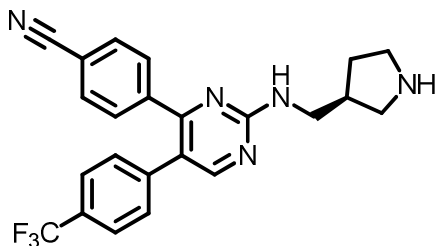
Ejemplo 24: 4-{2-[(3aR,8aS)-decahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il]-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo



La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 32% de rendimiento utilizando (3aR,8aS)-6-[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]-decahidropirrolo[3,4-d]azepine-2-

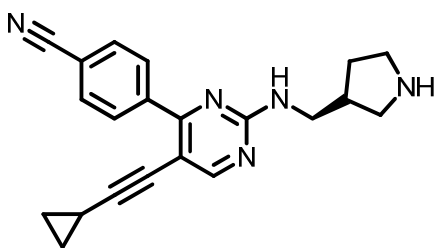
carboxilato de tert-butilo y ácido (4-fluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.62 - 1.79 (m, 2 H), 1.82 - 1.99 (m, 2 H), 2.50 - 2.62 (m, 2 H), 2.77 - 2.93 (m, 2 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H), 3.42 - 3.55 (m, 2 H), 4.26 - 4.42 (m, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 4 H), 7.50 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.40 - 8.52 (m, 1 H), 8.52 - 8.64 (m, 1 H), 8.67 - 8.79 (m, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₄N₅F, 414; encontrado 414.

Ejemplo 25: 4-(2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino)-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]benzonitrilo



La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 46% de rendimiento utilizando (3R)-3-([5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino)metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-trifluorometilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 16. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.65 - 1.81 (m, 1 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 2.59 - 2.73 (m, 1 H), 2.89 - 2.99 (m, 1 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 3.21 - 3.37 (m, 2 H), 3.38 - 3.50 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.44 - 7.57 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.65 (br. s., 2 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₀N₅F₃, 424; encontrado 424.

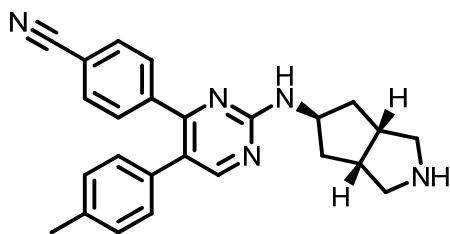
Ejemplo 26: 4-[5-(2-ciclopropiletinil)-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo



A un frasco cargado con (3R)-3-([5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino)metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (103 mg, 0.25 mmol) en ACN (3 mL) se agregó ciclopropano acetileno (33 mg, 0.5 mmol), PdCl₂(ACN)₂ (2.6 mg, 0.01 mmol), XPhos (4 mg, 0.02), y K₂CO₃ (103 mg, 0.75 mmol). La mezcla se purgó con N₂ durante 2 min y se selló. La reacción se mantuvo a 100°C durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de EtOAc al 0-50 en hexanos) para proporcionar un residuo amorfo amarillo. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) seguido por adición en forma de gotas de TFA (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (5%-95% gradiente de ACN en agua con HCO₂H al 0.1%) para proporcionar la sal de ácido fórmico del compuesto del título como una espuma amorfa amarilla (3 mg, 3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 0.58 - 0.75 (m, 2 H), 0.80 - 0.96 (m, 2 H), 1.36 - 1.53 (m, 1 H), 1.72 - 1.93 (m, 1 H), 2.10 - 2.31 (m, 1 H), 2.66 - 2.82 (m, 1 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 5 H), 7.76 - 7.90

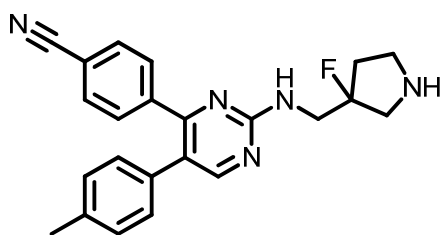
(m, 2 H), 8.14 - 8.27 (m, 2 H), 8.34 - 8.45 (m, 1 H). [M+H] calculado para C₂₁H₂₁N₅, 344; encontrado 344.

Ejemplo 27: 4-(2-[[[(3aR,5S,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]amino]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo



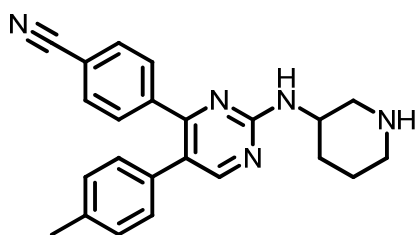
A un frasco que contiene (3aR,5S,6aS)-5-[[[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo (250.0 mg, 0.57 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento para la preparación 16B, en dioxano (3 mL) se agregó ácido (4-metilfenil)borónico (155.0 mg, 1.14 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (80.0 mg, 0.11 mmol), y Na₂CO₃ (1 mL, 2 M). La mezcla se purgó con N₂ durante 2 min y se selló. La mezcla de reacción se irradió en el microondas a 130° C durante 4 hrs. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar un residuo crudo. Se agregó HCl (5 mL, 4 M en dioxano) a la mezcla y se agitó a 30°C durante 1 h. La mezcla se concentró en vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (40.0 mg, rendimiento 33.7 %) como una espuma amarilla clara. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 1.87 - 1.84 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 2.63 - 2.59 (m, 2 H), 2.80 - 2.70 (m, 2 H), 3.12 - 3.07 (m, 2 H), 4.47 - 4.40 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.29 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₂₅H₂₅N₅, 396; encontrado 396.

Ejemplo 28: (±)-4-(2-[[[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]amino]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo



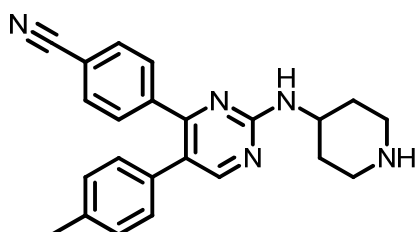
El compuesto del título se preparó en 29% de rendimiento utilizando -3-([5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino)metil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (+)-tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 27. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 2.00 - 2.15 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.17 - 2.96 (m, 4 H), 3.95 (d, J = 19.2 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.35 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₂₃H₂₂N₅F, 388; encontrado 388.

Ejemplo 29: (±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo



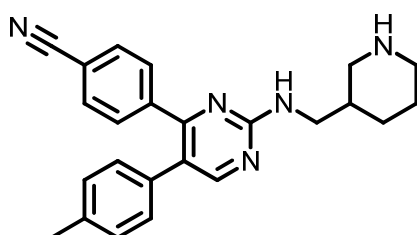
El compuesto del título se preparó en 29% de rendimiento utilizando 3-[[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 27. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.34 (s, 1 H), 7.56 - 7.50 (m, 4 H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.53 - 5.51 (m, 1 H), 4.11 - 4.07 (m, 1 H), 3.31 - 3.27 (m, 1 H), 2.95 - 2.85 (m, 1 H), 2.79 - 2.67 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.05 - 1.95 (m, 1 H), 1.83 - 1.79 (m, 2 H), 1.70 - 1.60 (m, 2 H). [M+H] calculado para C₂₃H₂₃N₅, 370; encontrado 370.

Ejemplo 30: 4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo



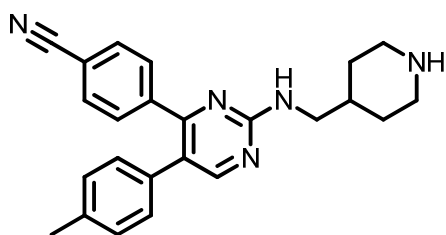
El compuesto del título se preparó en 17% de rendimiento utilizando -4-[[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 27. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 8.31 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.03 - 4.01 (m, 1 H), 3.14 - 3.10 (m, 2 H), 2.77 - 2.71 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.10 - 2.07 (m, 2 H), 1.58 - 1.52 (m, 2 H). [M+H] calculado para C₂₃H₂₃N₅, 370; encontrado 370.

Ejemplo 31: (+)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo



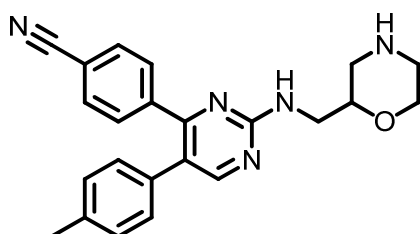
El compuesto del título se preparó en 18% de rendimiento utilizando -3-([5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (+)-tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 27. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 8.29 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.35 - 3.31 (m, 2 H), 3.14 - 3.11 (m, 1 H), 3.00 - 2.97 (m, 1 H), 2.57 - 2.56 (m, 1 H), 2.40 - 2.32 (m, 4 H), 1.93 - 1.91 (m, 2 H), 1.75 - 1.72 (m, 1 H), 1.54 - 1.47 (m, 2 H). [M+H] calculado para C₂₄H₂₅N₅, 384; encontrado 384.

Ejemplo 32: 4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-4-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo



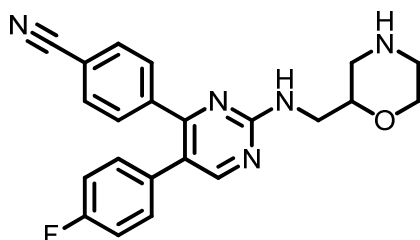
El compuesto del título se preparó en 35% de rendimiento utilizando -4-({[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino}metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 27. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 8.29 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.39 - 3.36 (m, 2 H), 3.09 - 3.05 (m, 2 H), 2.63 - 2.59 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.83 - 1.79 (m, 3 H), 1.31 - 1.23 (m, 2 H). [M+H] calculado para C₂₄H₂₅N₅, 384; encontrado 384.

Ejemplo 33: (±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(morfolin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo



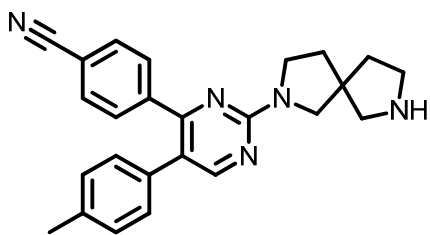
La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 19% de rendimiento utilizando 2-({[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino}metil)morfolina-4-carboxilato de (+)-tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.28 (s, 3 H), 2.75 - 2.91 (m, 1 H), 2.92 - 3.09 (m, 1 H), 3.10-3.17 (m, 1 H), 3.24 - 3.34 (m, 1 H), 3.36 - 3.59 (m, 2 H), 3.62 - 3.77 (m, 1 H), 3.86 - 3.94 (m, 1 H), 3.94 - 4.02 (m, 1 H), 7.00 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.42 - 7.53 (m, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 7.80 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.64 - 8.94 (m, 2 H). [M+H] calculado para C₂₂H₂₂N₅O, 386; encontrado 386.

Ejemplo 34: (±)-4-[5-(4-fluorofenil)-2-[(morfolin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo



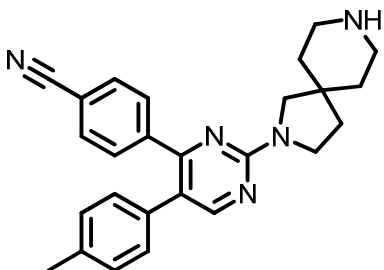
La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 44% de rendimiento utilizando 2-({[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]amino}metil)morfolina-4-carboxilato de (+)-tert-butilo y ácido (4-fluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.74 - 2.93 (m, 1 H), 2.93 - 3.10 (m, 1 H), 3.17 - 3.22 (m, 1 H), 3.24 - 3.34 (m, 1 H), 3.36 - 3.59 (m, 2 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 3.84 - 3.95 (m, 1 H), 3.96-4.00 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 7.07 Hz, 4 H), 7.40 - 7.59 (m, 2 H), 7.60 - 7.74 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.65 - 8.98 (m, 2 H). [M+H] calculado para C₂₂H₂₀N₅OF, 390; encontrado 390.

Ejemplo 35: 4-(2-{2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo



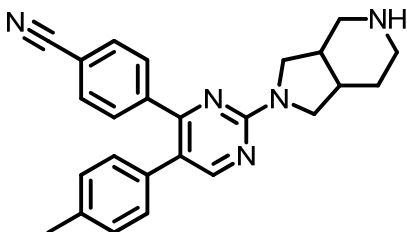
La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 24% de rendimiento partiendo de 2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.88 - 2.17 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 3.08 - 3.41 (m, 4 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 3 H), 7.00 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 8.74 - 9.01 (br. s., 2 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₅N₅, 396; encontrado 396.

Ejemplo 36: 4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo



La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 42% de rendimiento utilizando 2-[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.65 - 1.82 (m, 4 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 2.28 (m, 3 H), 3.13 (br. s., 4 H), 3.52 (s, 2 H), 3.66 (t, J = 6.95 Hz, 2 H), 7.00 (s, 2 H), 7.12 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 8.29 - 8.54 (m, 3 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇N₅, 410; encontrado 410.

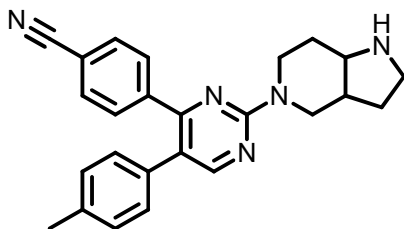
Ejemplo 37: 4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo



La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 42% de rendimiento utilizando 2-[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]-octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.60 - 1.79 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.50-2.62 (m, 2 H), 2.96 - 3.20 (m, 3 H), 3.20 - 3.35 (m, 1 H), 3.53 - 3.76 (m, 4 H), 7.01 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.34 Hz, 2 H),

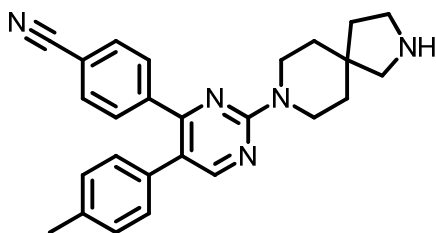
7.80 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.47 - 8.69 (m, 1 H). [M+H] calculado para C₂₅H₂₅N₅, 396; encontrado 396.

Ejemplo 38: 4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo



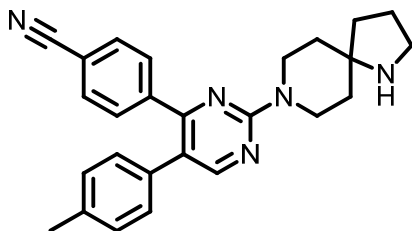
La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 48% de rendimiento partiendo de octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄): δ ppm 1.77 - 2.00 (m, 2 H), 2.05 - 2.23 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.56 - 2.69 (m, 1 H), 3.42 - 3.55 (m, 3 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.90 - 4.02 (m, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 4.40 - 4.52 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.52 - 7.59 (d, J = 8.14 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.34 - 8.44 (m, 1 H). [M+H] calculado para C₂₅H₂₅N₅, 396; encontrado 396.

Ejemplo 39: 4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo



La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 62% de rendimiento partiendo de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.50 - 1.71 (m, 4 H), 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.02 - 3.11 (m, 2 H), 3.23 - 3.38 (m, 2 H), 3.73 - 3.95 (m, 4 H), 7.01 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.84 (br. s., 2 H). [M+H] calculado para C₂₆H₂₇N₅, 410; encontrado 410.

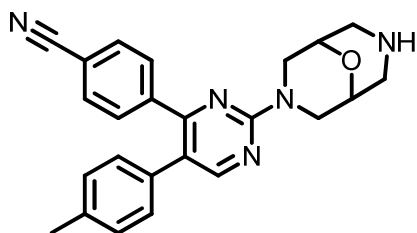
Ejemplo 40: 4-(2-{1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo



La sal de TFA del compuesto del título se preparó en 64% de rendimiento 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.77 - 1.92 (m, 4 H),

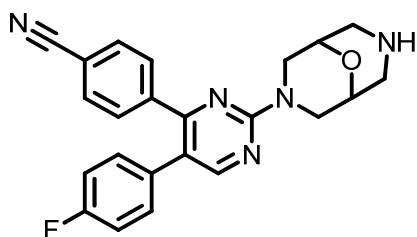
1.93 - 2.08 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 3.20 - 3.35 (m, 2 H), 3.45 - 3.58 (m, 2 H), 4.27 - 4.41 (m, 2 H), 7.02 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 8.46 (s, 1 H) 8.64 - 8.79 (m, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇N₅, 410; encontrado 410.

5 **Ejemplo 41:** 4-[5-(4-metilfenil)-2-{9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo



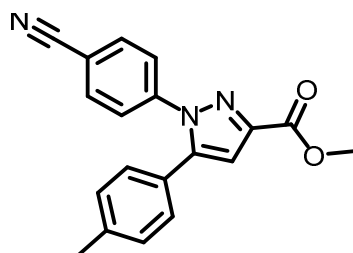
10 La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 26% de rendimiento utilizando 7-[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.30 (s, 3 H), 3.27 - 3.44 (m, 4 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 4.25 - 4.33 (m, 4 H), 4.57 (d, J = 13.39 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 8.13 - 8.38 (m, 1 H), 8.52 - 8.64 (m, 1 H), 9.43 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃N₅O, 398; encontrado 398.

Ejemplo 42: 4-[5-(4-fluorofenil)-2-{9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo



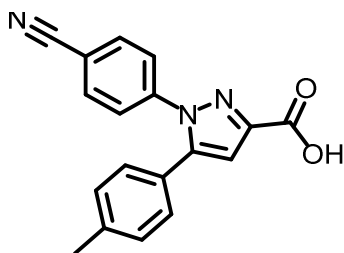
20 La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 20% de rendimiento utilizando 7-[5-cloro-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de tert-butilo y ácido (4-fluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.25 - 3.44 (m, 4 H), 3.44 - 3.53 (m, 2 H), 3.66-3.69 (m, 2 H), 4.28 (br. s., 2 H), 4.57 (d, J = 13.39 Hz, 2 H), 7.17 - 7.25 (m, 4 H), 7.54 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 8.13 - 8.31 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.20 - 9.41 (m, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₀N₅OF, 402; encontrado 402.

Preparación 43A: 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-carboxilato de metilo



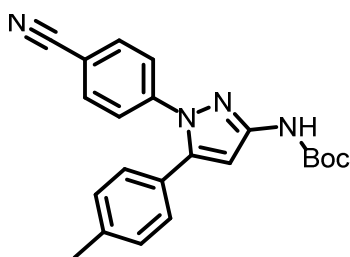
Una mezcla de 4-(4-metilfenil)-2,4-dioxobutanoato de metilo (1.0 g, 4.55 mmol) y 4-hidrazinilbenzonitrilo (0.85 g, 5.0 mmol) en AcOH (20 mL) se agitó a 118°C durante 16 h. Se eliminó el solvente en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (0-80%, EtOAc:PE) para dar 1.3 g (90%) el compuesto del título como sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₅N₃O₂, 318; Encontrado, 318.

Preparación 43B: ácido 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-carboxílico



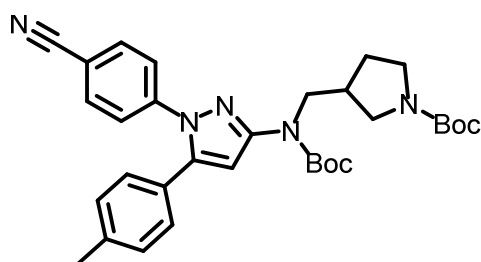
- Una mezcla de 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-carboxilato de metilo (1.3 g, 4.1 mmol) y LiOH (0.3 g, 12.3 mmol) en MeOH/H₂O (20 mL/20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. MeOH se eliminó en vacío y se agregó H₂O (20 mL). El pH de la solución se ajustó a 4 utilizando solución de HCl (0.6 M). La mezcla se extrajo con DCM (80 mL x 3), se lavó con solución salina (50 mL x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el solvente en vacío para dar 1.1 g (88%) del compuesto del título como sólido amarillo. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 2.35 (s, 3 H). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₃N₃O₂, 304; Encontrado, 304.

Preparación 43C: N-[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]carbamato de tert-butilo



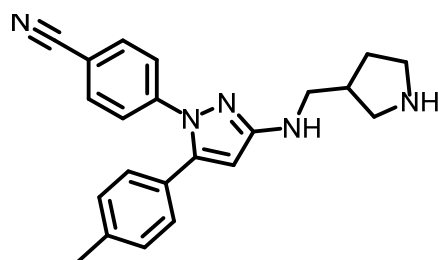
- Una mezcla de ácido 1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-carboxílico (1.1 g, 3.63 mmol), DPPA (1.2 g, 4.36 mmol) y TEA (0.44 g, 4.36 mmol) en dioxano/t-BuOH (20 mL/20 mL) se agitó a 110° C durante 16 h. Se eliminó el solvente en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (0-50%, EtOAc:PE) para dar 0.3 g (22%) del compuesto del título como sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58-7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.36-7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.18-7.13 (m, 5 H), 6.81 (br. S., 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₂N₄O₂, 375; Encontrado, 375.

Preparación 43D: 3-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



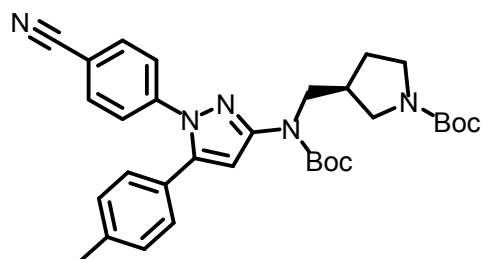
Una mezcla de N-[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]carbamato de tert-butilo (80 mg, 0.21 mmol), 3-[(4-metilfenil)sulfoniloximetil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (92 mg, 0.25 mmol) y Cs_2CO_3 (210 mg, 0.64 mmol) en DMF (6 mL) se sometió a reflujo a 90°C durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (20 mL x 2) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el solvente en vacío y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 76 mg (63%) del compuesto del título como un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.19-7.12 (m, 4 H), 6.80 (brs, 1 H), 4.05-3.95 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.38-3.26 (m, 1 H), 3.17 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 12.0 Hz, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.03-1.93 (m, 1 H), 1.78-1.68 (m, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$, 558; Encontrado, 558.

Ejemplo 43: 4-[5-(4-metilfenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetilamino)pirazol-1-il]benzonitrilo



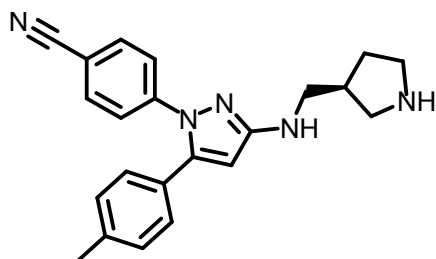
A una solución de 3-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (76 mg, 0.09 mmol) en DCM (2 mL) se agregó HCl/dioxano (4 M, 5 mL) en forma de gotas a 0°C ~ -10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentraron en vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 24 mg (39%) del compuesto del título como un aceite amarillo. ^1H RMN (Metanol- d_4 , 400 MHz): δ 8.53 (brs, 1 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.94 (s, 1 H), 3.46-3.38 (m, 2 H), 3.38-3.32 (m, 2 H), 3.30-3.25 (m, 1 H), 3.12 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 12.0 Hz, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.27-2.17 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5$, 358; Encontrado, 358.

Preparación 44A: (3S)-3-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



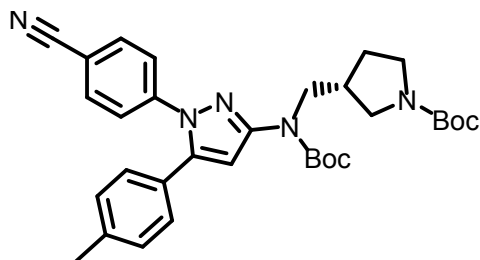
El compuesto del título se preparó en 34% de N-[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]carbamato de tert-butilo y (3S)-3-[(4-metilfenil)sulfoniloximetil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 43D. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.21 - 7.09 (m, 4 H), 6.82 (br. s., 1 H), 4.07 - 3.91 (m, 2 H), 3.58 - 3.41 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.16 (br. s., 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.98 (m, 1 H), 1.73 (m, 1 H), 1.60 - 1.53 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H). [M+H] Calculado para C₃₂H₃₉N₅O₄, 558; Encontrado, 558.

Ejemplo 44: 4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo



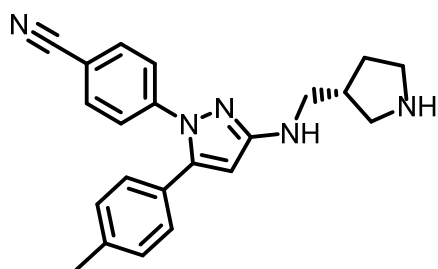
- 10 El compuesto del título se preparó en 59% de rendimiento (3S)-3-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 7.80 - 7.74 (m, 2 H), 7.51 - 7.45 (m, 2 H), 7.26 - 7.17 (m, 4 H), 3.52 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1 H), 3.48 - 3.40 (m, 3 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 3.12 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1 H), 2.84 - 2.76 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.33 - 2.23 (m, 1 H), 1.87 - 1.84 (m, 1 H). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₃N₅, 358; Encontrado, 358.

Preparación 45A: (3R)-3-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



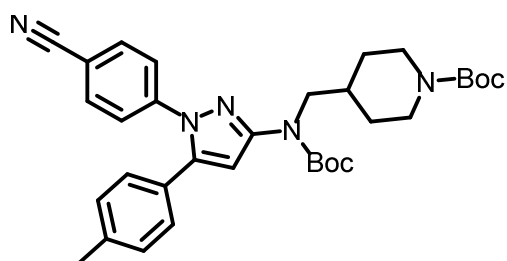
- 20 El compuesto del título se preparó en 40% de N-[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]carbamato de tert-butilo y (3R)-3-[(4-metilfenil)sulfoniloximetil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 43D. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.37 (J = 8.0 Hz, 2 H), 7.21 - 7.09 (m, 4 H), 6.82 (br. s., 1 H), 4.08 - 3.90 (m, 2 H), 3.58 - 3.41 (m, 2 H), 3.34 - 3.30 (m, 1 H), 3.17 (br. s., 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.04 - 1.93 (m, 1 H), 1.73 (m, 1 H), 1.53 - 1.61 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H). [M+H] Calculado para C₃₂H₃₉N₅O₄, 558; Encontrado, 558.

Ejemplo 45: 4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo



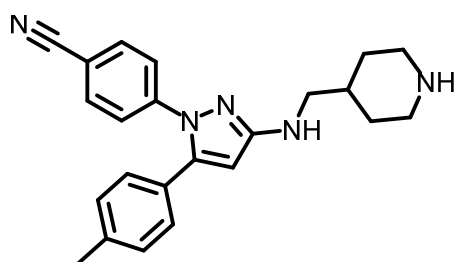
El compuesto del título se preparó en 33% de rendimiento (3R)-3-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 7.79 - 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.26 - 7.15 (m, 4 H), 3.51 (m, 1 H), 3.47 - 3.39 (m, 3 H), 3.34 - 3.30 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.86 - 2.75 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.32 - 2.22 (m, 1 H), 1.87 (m, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₃N₅, 358; Encontrado, 358.

Preparación 46A: 4-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



Una mezcla de N-[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]carbamato de tert-butilo (80 mg, 0.21 mmol), 4-[(4-metilfenil)sulfoniloximetil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (72 mg, 0.26 mmol) y Cs₂CO₃ (210 mg, 0.64 mmol) en DMF (6 mL) se sometió a reflujo a 90° C durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (20 mL x 2) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (0-33%, EtOAc:PE) para dar 82 mg (67%) del compuesto del título como sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.20 - 7.12 (m, 4 H), 6.80 (br. S., 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.87 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.70 (t, J = 12.4 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.09 - 1.98 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 1.56 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H), 1.32-1.19 (m, 2 H). [M+H] Calculado para C₃₃H₄₁N₅O₄, 572; Encontrado, 572.

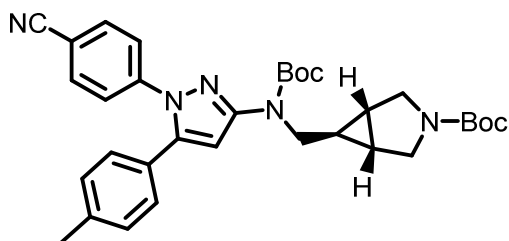
Ejemplo 46: 4-[5-(4-metilfenil)-3-(piperidin-4-ilmetilamino)pirazol-1-il]benzonitrilo



La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 57% de rendimiento a partir de 4-[[[1-

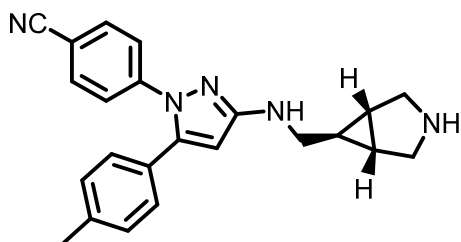
(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 8.51 (brs, 2 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 3.44 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.22 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.05-2.98 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.16-1.98 (m, 3 H), 1.56-1.41 (m, 2 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₂₅N₅, 372; Encontrado, 372.

Preparación 47A: (1S,5R)-6-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo



Una mezcla de N-[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]carbamato de tert-butilo (50.0 mg, 0.133 mmol), (1S,5R)-6-(clorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (41.0 mg, 0.14 mmol), Cs₂CO₃ (130.0 mg, 0.4 mmol) en DMF (6 mL) se sometió a reflujo a 90 ° C durante 16 h. La mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (20 mL x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el solvente bajo vacío para dar un producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (38.0 mg, 50.0 %) como aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.19 - 7.13 (m, 4 H), 6.80 (br. s, 1 H), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.62 - 3.47 (m, 2 H), 3.39 - 3.28 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.62 (s, 2 H), 1.57 (s, 9 H), 1.44 - 1.40 (s, 9 H), 1.17 (m, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₃₃H₃₉N₅O₄, 570; Encontrado, 570.

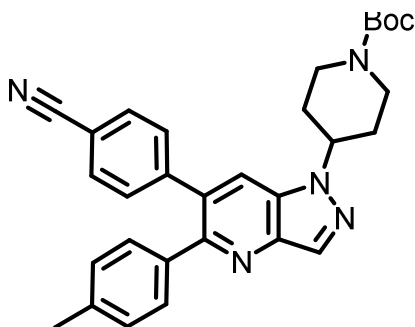
Ejemplo 47: 4-[3-[[[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metilamino]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo



A una solución de (1S,5R)-6-[[[1-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo (38.0 mg, 0.067 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl/dioxano (4 M, 10 mL) en forma de gotas a 0 ° C ~ -10 ° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró bajo vacío para dar un producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (24.0 mg, 38.7 %) como aceite amarillo. ¹H RMN (Metanol-d₄, 400 MHz): δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.24 - 7.14 (m, 4 H), 3.47 - 3.39 (m, 4 H), 3.34 - 3.31 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 2 H), 1.36 (m, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₂₃N₅, 370; Encontrado, 370.

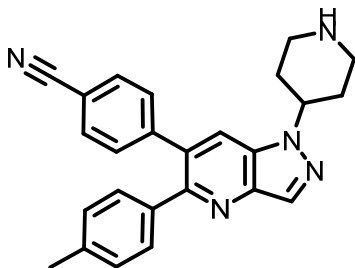
Preparación 48: 4-[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]piperidina-1-

carboxilato de tert-butilo



5 A una mezcla de 4-[5-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo (80 mg, 0.258 mmol) y 4-bromopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (341 mg, 1.29 mmol) en DMF (10 mL) se agregó Cs_2CO_3 (252 mg, 0.77 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL x 2), solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para dar 48 mg (38%) el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.64 - 4.58 (m, 1 H), 4.36-4.32 (m, 2 H), 3.00-2.95 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.30-2.23 (m, 2 H) 2.07 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 1.50 (s, 9 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$, 494; Encontrado, 494.

Ejemplo 48: 4-[5-(4-metilfenil)-1-piperidin-4-ilpirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo

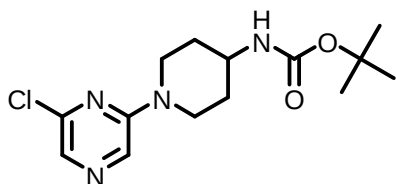


15

El compuesto del título se preparó como la sal de HCl en 75% de rendimiento a partir de 4-[6-(4-cianofenil)-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.67-9.64 (brs, 1 H), 9.50-9.48 (brs, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.18-5.13 (m, 1 H), 3.45-3.41 (m, 2 H), 3.12-3.08 (m, 2 H), 2.50 - 2.45 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.15-2.13 (m, 2 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}$, 394; Encontrado, 394.

20

Preparación 49A. N-[1-(6-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il]carbamato de tert-butilo

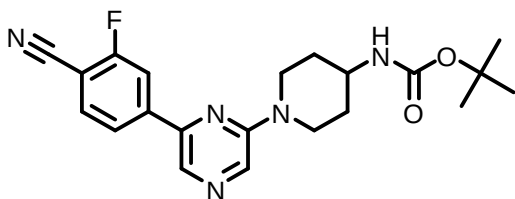


25

Un matraz de fondo redondo que contiene 2,6-dicloropirazina (5.0 g, 33.6 mmol), 4-(N-Boc-amino)piperidina (6.7 g, 33.6 mmol), y Et_3N (4.7 mL, 33.6 mmol) en NMP (50 mL) se calentó

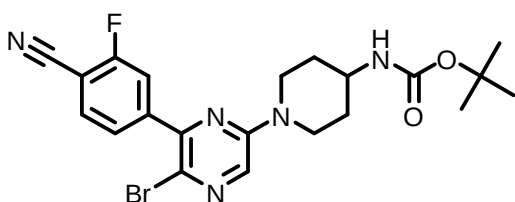
a 120°C durante 2h. La mezcla resultante se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3*100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con solución salina, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron en vacío. El residuo se trituró con PE/MTBE (5:1) para proporcionar N-[1-(6-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il]carbamato de tert-butilo (7.9 g, 75%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38-1.45 (2H, m), 1.45 (9H, s) 2.04-2.09 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.20-4.27 (2H, m), 4.46-4.49 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.98 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₄H₂₁ClN₄O₂, 313; Encontrado, 313.

Preparación 49B. N-{1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo



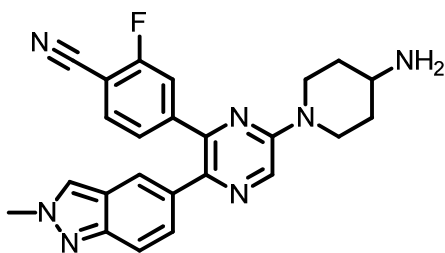
A un matraz de fondo redondo cargado con N-[1-(6-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il]carbamato de tert-butilo (1.0 g, 3.21 mmol) en ACN/H₂O (3:1, 24 mL) se agregó ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0.64 g, 3.85 mmol), Pd(OAc)₂ (36 mg, 0.16 mmol), PPh₃ (85 mg, 0.32 mmol), y K₃PO₄ (1.0 g, 4.82 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 hrs. Luego de terminación, la mezcla se vertió en agua helada y se filtró. La torta de filtro se disolvió en acetato de etilo y en forma sucesiva se lavó con solución salina, se secó con Na₂SO₄, y se concentró en vacío. El residuo se trituró con PE para proporcionar N-{1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo (1.2 g, 94%) como un sólido blancuzco. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₄FN₅O₂, 398; Encontrado, 398.

Preparación 49C. N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo



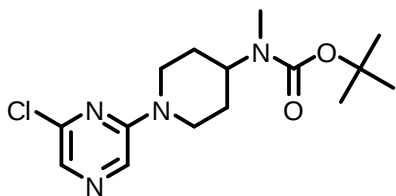
A un matraz de fondo redondo cargado N-{1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo (1.2 g, 3.1 mmol) en ACN (25 mL) se agregó NBS (0.61 g, 3.4 mmol) en ACN (5 mL), en forma de gotas. La mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. Luego de terminación, la mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo (3*50 mL). Las capas orgánicas se lavaron en forma sucesiva con agua, solución salina, se secaron Na₂SO₄, y se concentraron en vacío. El residuo se trituró con PE/MTBE (5:1) para proporcionar N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo crudo (0.63 g, 43%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37-1.45 (2H, m), 1.45 (9H, s) 2.07-2.10 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 4.23-4.26 (2H, m), 4.47-4.49 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.68-7.72 (2H, m), 7.93 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₁H₂₃BrFN₅O₂, 476; Encontrado, 476.

Ejemplo 49. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



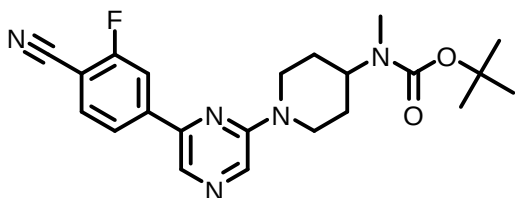
A un matraz de fondo redondo cargado con N-[1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il]carbamato de tert-butilo (0.6 g, 1.26 mmol) en ACN/H₂O (3:1, 48 mL) se agregó ácido (2-metil-2H-indazol-5-il)borónico (0.45 g, 2.56 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.063 mmol), S-PHOS (54 mg, 0.13 mmol) y K₃PO₄ (0.67 g, 3.15 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 hrs. Luego de terminación, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se filtró. La torta de filtro se disolvió en acetato de etilo y en forma sucesiva se lavó con solución salina, se secó Na₂SO₄, y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de 50-100% acetato de etilo en PE) y HPLC preparativa para dar un sólido amarillo. El sólido se suspendió en acetato de etilo seguido por la adición de HCl (6 mL 10M en acetato de etilo) y se agitó durante 2h a temperatura ambiente. Luego de terminación, la mezcla de reacción se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título (0.22 g, 37%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.73-1.81 (2H, m), 2.20-2.22 (2H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 4.37 (3H, s), 4.70-4.73 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 7.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂FN₇, 428; Encontrado, 428.

Preparación 50A. N-[1-(6-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il]N-metilcarbamato de tert-butilo



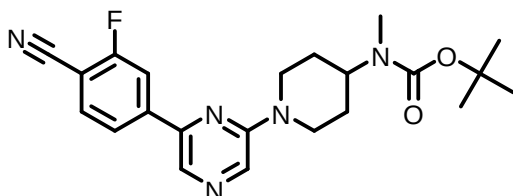
Un matraz de fondo redondo cargado con 2,6-dicloropirazina (1.0 g, 6.7 mmol), 4-(N-Boc-metilamino)piperidina (1.43 g, 6.7), y DIEA (1.7g, 13 mmol) en DMF(20 mL) se mantuvo a 100°C durante 2h. La mezcla resultante se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3*100 mL). Las capas orgánicas se lavaron en forma sucesiva con solución salina, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron en vacío. El residuo se trituroó con PE para proporcionar N-[1-(6-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il]N-metilcarbamato de tert-butilo crudo (2.1 g, 96%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (9H, s) 1.65-1.80 (4H, m), 2.72 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, m), 4.12-4.37 (1H, m), 4.40-4.46 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.99 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₅H₂₃ClN₄O₂, 327; Encontrado, 327.

Preparación 50B. N-[1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il]-N-metilcarbamato de tert-butilo



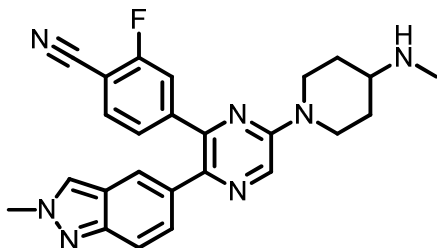
A un matraz de fondo redondo cargado con N-[1-(6-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il]N-metilcarbamato de tert-butilo (2.1 g, 6.4 mmol, 1.0 eq) en ACN/H₂O (3:1, 40 mL) se agregó ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (1.27 g, 7.7 mmol), Pd(OAc)₂ (72 mg, 0.32 mmol), PPh₃ (170 mg, 0.64 mmol), y K₃PO₄ (2.0 g, 9.64 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 hrs. Luego de terminación, la mezcla se vertió en agua helada y se filtró. La torta de filtro se disolvió en acetato de etilo y en forma sucesiva se lavó con solución salina, se secó con Na₂SO₄, y se concentró en vacío. El residuo se trituró con PE para proporcionar N-{1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de tert-butilo (2.3 g, 87%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (9H, s), 1.68-1.84 (4H, m), 2.72 (3H, s), 2.96-3.05 (2H, m), 4.25-4.32 (1H, m), 4.53-4.60 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 8.1 Hz), 7.84-7.90 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₆FN₅O₂, 412; Encontrado, 412.

Preparación 50C. N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de tert-butilo



A un matraz de fondo redondo cargado N-{1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de tert-butilo (2.3 g, 5.6 mmol) en ACN (25 mL) se agregó NBS (1.0 g, 5.6 mmol) en ACN (5 mL) en forma de gotas. La mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. Luego de terminación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3*100 mL) y las capas orgánicas se lavaron en forma sucesiva con solución salina, se secaron Na₂SO₄, y se concentraron en vacío. El residuo se trituró con PE/MTBE (5:1) para proporcionar N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de tert-butilo crudo (2.0 g, Rendimiento 73%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (9H, s), 1.63-1.81 (4H, m), 2.72 (3H, s), 2.94-3.01 (2H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.69-7.71 (2H, m), 7.94 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₅BrFN₇O₂, 490; Encontrado, 490.

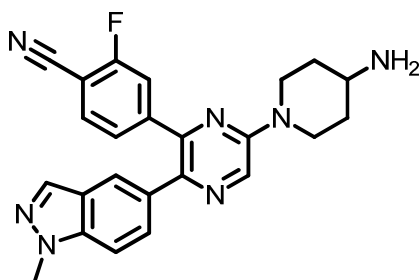
Ejemplo 50. 2-fluoro-4-[3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo



A un matraz de fondo redondo cargado con N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de tert-butilo (1 g, 2.04 mmol) en ACN/H₂O (3:1, 80 mL) se agregó ácido (2-metil-2H-indazol-5-il)borónico (0.54 g, 3.06 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0.10 mmol), S-PHOS (84 mg, 0.20 mmol) y K₃PO₄ (0.86 g, 4.0 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 hrs. Luego de terminación, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se filtró. La torta de filtro se disolvió en acetato de etilo y en forma sucesiva se lavó con solución salina, se secó Na₂SO₄, y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente

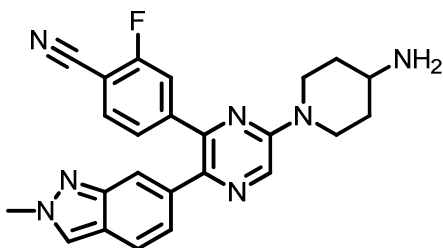
de acetato de etilo 50-100% de acetato de etilo en PE) y HPLC preparativa para dar un sólido amarillo. El sólido se suspendió en acetato de etilo seguido por la adición de HCl (6 mL, 10M HCl-acetato de etilo) y se agitó durante 2h a temperatura ambiente. Luego de terminación, la reacción se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl (0.25 g, 27%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1.77-1.81 (2H, m), 2.30-2.34 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.31-3.33 (1H, m), 4.37 (3H, s), 4.72-4.77 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.70 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄FN₇, 442; Encontrado, 442.

Ejemplo 51. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



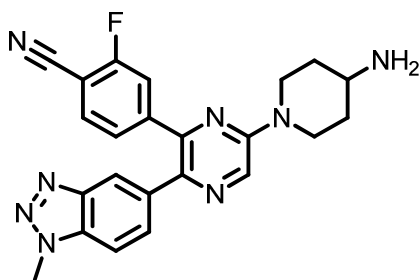
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 48% de rendimiento partiendo de con N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y ácido (1-metil-1H-indazol-5-il)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.64-1.67 (2H, m), 2.09-2.11 (2H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.58-4.62 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.48-7.54 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂FN₇, 428; Encontrado, 428.

Ejemplo 52. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



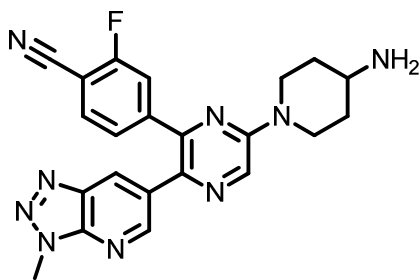
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 33% de rendimiento utilizando N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y ácido (2-metil-2H-indazol-6-il)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.69-1.79 (2H, m), 2.19-2.23 (2H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 3.50-3.53 (1H, m), 4.34 (3H, s), 4.71-4.74 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.66 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂FN₇, 428; Encontrado, 428.

Ejemplo 53. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



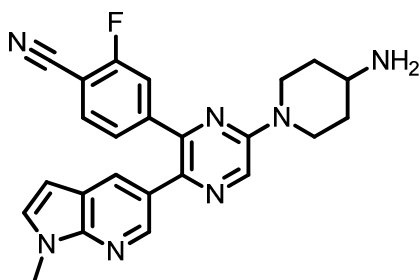
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 39% de rendimiento utilizando N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y ácido (1-metilbenzotriazol-5-il) borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del

Ejemplo 54. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 8% de rendimiento utilizando N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil(1,2,3-triazolino[5,4-b]piridin-6-il))-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.56-1.65 (2H, m), 2.05-2.08 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.37-3.39 (1H, m), 4.30 (3H, s), 4.54-4.57 (2H, m), 7.31-7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.30 (3H, br), 8.40 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.66 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₀FN₉, 430; Encontrado, 430.

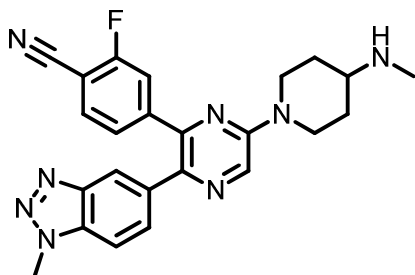
Ejemplo 55. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{1-metil-1H-pirrol-2-il}piridin-5-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 53% de rendimiento utilizando N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y

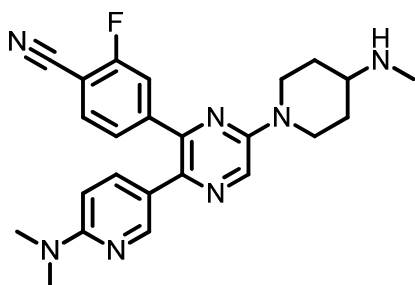
4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.71-1.74 (2H, m), 2.19-2.22 (2H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.71-4.74 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.67-7.71 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.50-8.52 (2H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₂FN₇, 428; Encontrado, 428.

Ejemplo 56. 2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilbenzotriazol-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo



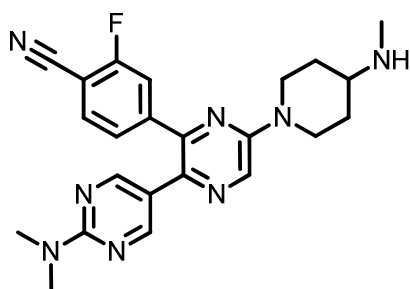
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 80% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y ácido (1-metilbenzotriazol-5-il)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.68-1.78 (2H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.16-3.23 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 4.37 (3H, s), 4.72-4.86 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.50 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₃FN₈, 443; Encontrado, 443.

Ejemplo 57. 4-{3-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-6-[4-(metilamino) piperidil] pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo



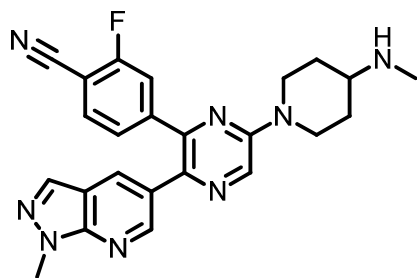
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 77% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y ácido (6-dimetilamino-piridin-3-il)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.61-1.72 (2H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.08-3.15 (2H, m), 3.30 (6H, s), 3.36-3.45 (1H, m), 4.68-4.73 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 8.0 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.45 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₆FN₇, 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 58. 4-{3-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-6-[4-(metilamino)piperidil] pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo



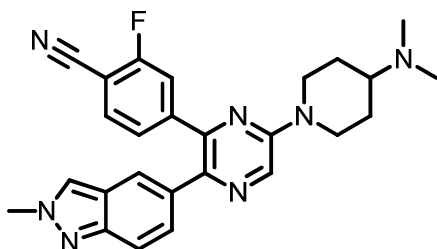
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 59% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y Dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 102. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.61-1.71 (2H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.30 (6H, s), 3.08-3.14 (2H, m), 3.36-3.44 (1H, m), 4.67-4.73 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 8.0 Hz), 8.42 (2H, s), 8.46 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₅FN₈, 433; Encontrado, 433.

Ejemplo 59. 2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilpirazolo[5,4-b]piridin-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo



La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 91% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metilpirazolo[5,4-b]piridin-5-il)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.67-1.71 (2H, m), 2.25-2.28 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.10-3.14 (2H, m), 3.42-3.44 (1H, m), 4.12 (3H, s), 4.71-4.75 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 6.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.48 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃FN₈, 443; Encontrado, 443.

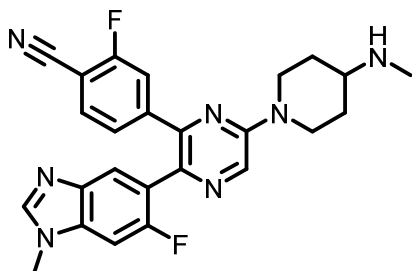
Ejemplo 60. 4-{6-[4-(dimetilamino)piperidil]-3-(2-metil(2H-indazol-5-il))pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo



La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 13% de rendimiento utilizando 4-{6-[4-(dimetilamino)piperidil]-3-bromopirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo y ácido (2-metil-2H-indazol-5-il)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo

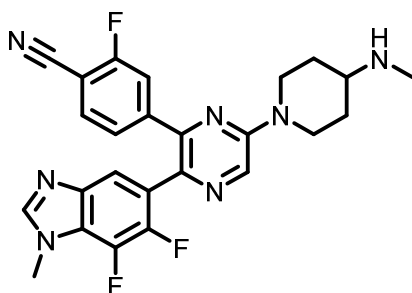
49. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1.79-1.83 (2H, m), 2.22-2.25 (2H, m), 2.94 (6H, s), 3.08-3.14 (2H, m), 3.57-3.58 (1H, m), 4.23 (3H, s), 4.77-4.81 (2H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 9.2 Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.0 Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 10.4 Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.42 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_7$, 456; Encontrado, 456.

Ejemplo 61. 2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo



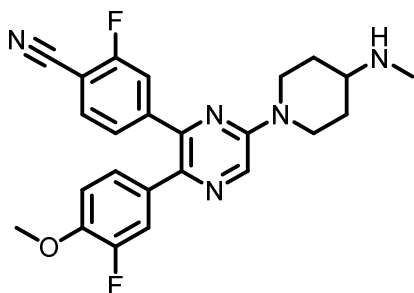
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 53% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y 6-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.51 - 1.66 (m, 2 H), 2.07 - 2.24 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.99 - 3.15 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.57 - 4.69 (m, 2 H), 7.26 - 7.36 (m, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.63 - 7.76 (m, 1 H), 7.77 - 7.87 (m, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 1 H), 8.49 - 8.64 (m, 1 H), 8.80 - 8.95 (m, 2 H), 9.02 - 9.17 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7$, 460; Encontrado, 460.

Ejemplo 62. 4-[3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino) piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



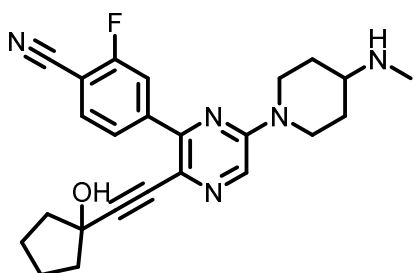
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 37% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y 6,7-difluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.46 - 1.70 (m, 2 H), 1.99 - 2.25 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.95 - 3.16 (m, 2 H), 3.26 - 3.54 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 4.51 - 4.69 (m, 2 H), 7.21 - 7.38 (m, 1 H), 7.42 - 7.66 (m, 2 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 8.22 - 8.44 (s, 1 H), 8.54 - 8.64 (s, 1 H), 8.72 - 8.88 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_7$, 478; Encontrado, 478.

Ejemplo 63. 2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo



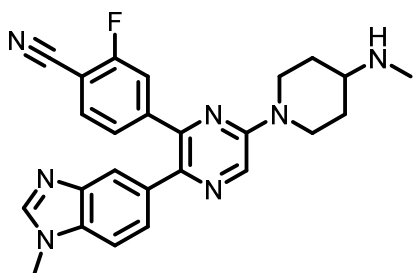
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 94% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 - 1.70 (m, 2 H), 1.99 - 2.25 (m, 2 H), 2.55 - 2.64 (m, 3 H), 2.95 - 3.16 (m, 2 H), 3.26 - 3.54 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 4.51 - 4.69 (m, 2 H), 7.21 - 7.38 (m, 1 H), 7.42 - 7.66 (m, 2 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 8.22 - 8.44 (m, 1 H), 8.54 - 8.64 (m, 1 H), 8.72 - 8.88 (m, 2 H). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃F₂N₅O, 436; Encontrado, 436.

- 10 **Ejemplo 64.** 2-fluoro-4-[3-[2-(1-hidrox ciclopentil)etini]l]-6-[4-(metilamino) piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó en 25% de rendimiento utilizando 4-{3-bromo-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il}-2-fluorobenzonitrilo y 1-etinilciclopentan-1-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 27. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 - 1.56 (m, 2 H), 1.69 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 2.03 - 2.12 (m, 2 H), 2.43 - 2.57 (m, 6 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.85 - 3.00 (m, 2 H), 3.05 - 3.24 (m, 2 H), 4.29 - 4.45 (m, 2 H), 7.18 - 7.34 (m, 1 H), 7.57 - 7.78 (m, 1 H), 7.90 - 8.05 (m, 2 H), 8.09 - 8.20 (m, 1 H). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆FN₅O, 420; Encontrado, 420.

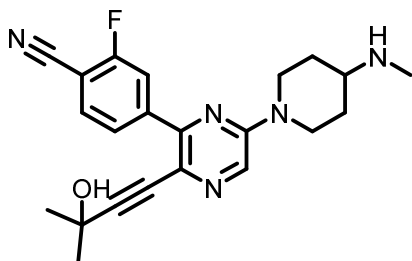
- 20 **Ejemplo 65.** 2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo



La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 48% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y 6,7-difluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de

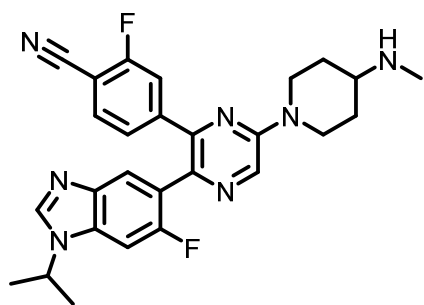
acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.77 (m, 2 H), 2.11 - 2.21 (m, 2 H), 2.56 (br. s., 3 H), 2.95 - 3.12 (m, 2 H), 3.24 - 3.39 (m, 1 H), 3.43 - 3.82 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 4.56 - 4.65 (m, 2 H), 7.17 - 7.38 (m, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.71 (m, 1 H), 7.78 - 7.90 (m, 3 H), 8.52 - 8.64 (m, 1 H), 9.06 - 9.25 (br, 2 H), 9.49 - 9.59 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_7$, 442; Encontrado, 442.

Ejemplo 66. 2-fluoro-4-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-6-[4-(metilamino) piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo



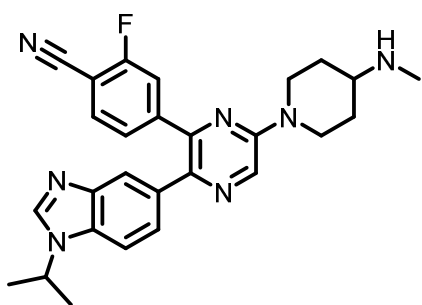
- El compuesto del título se preparó en 34% de rendimiento utilizando 4-{3-bromo-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il}-2-fluorobenzonitrilo y 2-metilbut-3-in-2-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 27. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39 - 1.50 (m, 2 H), 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.17 - 2.39 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.71 - 2.80 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.07 - 3.19 (m, 2 H), 4.26 - 4.46 (m, 2 H), 7.16 - 7.38 (m, 1 H), 7.57 - 7.76 (m, 1 H), 7.89 - 8.08 (m, 3 H), 8.10 - 8.22 (m, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}$, 394; Encontrado, 394.

Ejemplo 67. 2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo



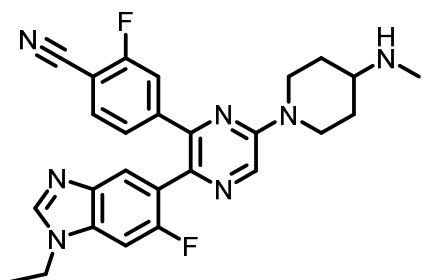
- La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 46% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y 6-fluoro-1-(propan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.58 (d, $J=6.57$ Hz, 8 H), 2.09 - 2.24 (m, 2 H), 2.56 (br. s., 3 H), 2.98 - 3.14 (m, 2 H), 3.25 - 3.37 (m, 1 H), 3.41 - 3.80 (m, 1 H), 4.51 - 4.71 (m, 3 H), 4.79 - 5.06 (m, 2 H), 7.28 - 7.44 (m, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 1 H), 7.77 - 7.95 (m, 2 H), 7.95 - 8.07 (m, 1 H), 8.54 - 8.67 (m, 1 H), 8.99 - 9.27 (m, 2 H), 9.46 - 9.65 (m, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7$, 488; Encontrado, 488.

Ejemplo 68. 2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo



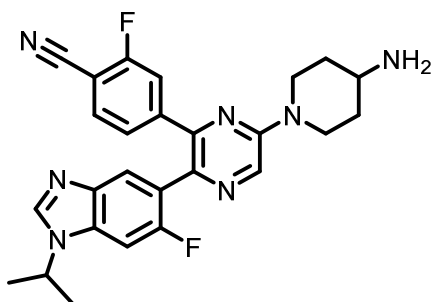
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 49% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y 1-(propan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 2.07 - 2.26 (m, 2 H), 2.56 - 2.63 (m, 3 H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 3.64 - 3.78 (m, 9 H), 4.53 - 4.69 (m, 2 H), 4.92 - 5.11 (m, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.83 - 7.97 (m, 2 H), 8.52 - 8.66 (m, 1 H), 9.36 - 9.56 (m, 1 H). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₈FN₇, 470; Encontrado, 470.

Ejemplo 69. 4-[3-(1-etil-6-fluorobenzimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



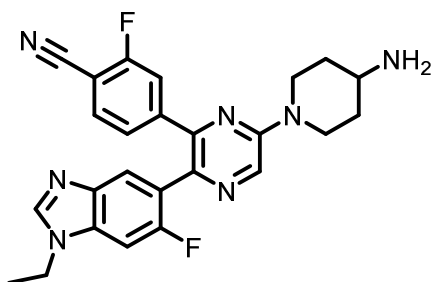
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 45% de rendimiento utilizando (tert-butoxi)-N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida y 1-etil-6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (m, 3 H), 1.55 - 1.71 (m, 2 H), 2.10 - 2.23 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.95 - 3.13 (m, 2 H), 3.27 - 3.40 (m, 1 H), 3.44 - 3.54 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 4.36 - 4.47 (m, 2 H), 4.55 - 4.68 (m, 2 H), 7.22 - 7.40 (m, 1 H), 7.56 - 7.69 (m, 1 H), 7.84 - 7.95 (m, 2 H), 8.03 (br. s., 1 H), 8.61 (s., 1 H), 9.11 (br. s., 2 H), 9.46 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₅F₂N₇, 474; Encontrado, 474.

Ejemplo 70. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



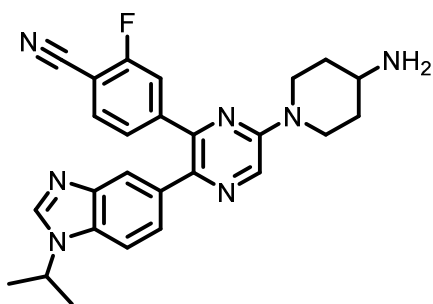
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 45% de rendimiento utilizando N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y 6-fluoro-1-(propan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.601.46-1.74 (m, 10 H), 1.97 - 2.16 (m, 2 H), 3.00 - 3.17 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.60-3.75 (m, 2 H), 4.48 - 4.67 (m, 2 H), 4.85 - 5.03 (m, 1 H), 7.25 - 7.42 (m, 1 H), 7.54 - 7.67 (m, 1 H), 7.76 - 7.97 (m, 2 H), 7.97 - 8.06 (m, 1 H), 8.56 - 8.64 (s, 1 H), 9.46 - 9.61 (m, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₆H₂₅F₂N₇, 474; Encontrado, 474.

Ejemplo 71. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



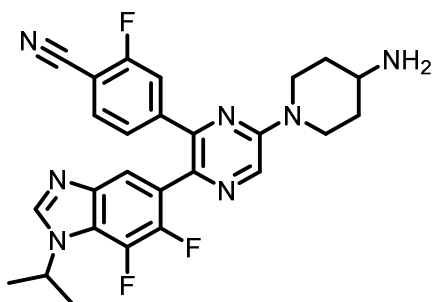
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 60% de rendimiento utilizando N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y 1-etil-6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 - 1.55 (m, 3 H), 1.55 - 1.70 (m, 2 H), 1.97 - 2.15 (m, 2 H), 3.01 - 3.23 (m, 3 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 4.35 - 4.50 (m, 2 H), 4.51 - 4.65 (m, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.52 - 7.67 (m, 1 H), 7.78 - 7.94 (m, 2 H), 8.00 - 8.09 (m, 1 H), 8.16 - 8.33 (m, 1 H), 8.59 (br. s., 1 H), 9.52 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₅H₂₃F₂N₇, 460; Encontrado, 460.

Ejemplo 72. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



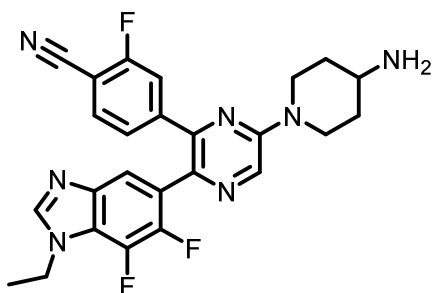
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 42% de rendimiento utilizando N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y 1-(propan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45-1.68 (m, 2 H), 1.60 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 1.97 - 2.09 (m, 2 H), 3.02 - 3.17 (m, 2 H), 3.44 - 3.52 (m, 2 H), 3.65 - 3.81 (m, 1 H), 4.47 - 4.71 (m, 2 H), 4.87 - 5.07 (m, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.68 (m, 1 H), 7.69 - 7.80 (m, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 1 H), 7.89 - 7.97 (m, 1 H), 8.50 - 8.64 (m, 1 H), 9.40 - 9.54 (m, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₆H₂₆FN₇, 456; Encontrado, 456.

Ejemplo 73. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-propan-2-il bencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



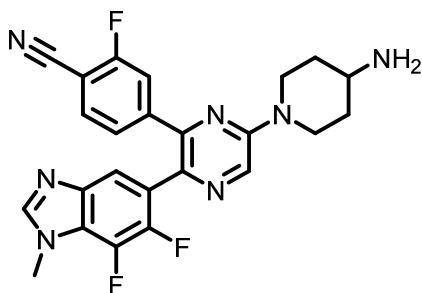
La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 40% de rendimiento utilizando N-[1-
5 [5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il]carbamato de tert-butilo y 6,7-
difluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de
acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz,
DMSO-d₆) δ ppm 1.47-1.62 (m, 2 H), 1.56 (d, J=6.57 Hz, 6H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 2.99 -
3.17 (m, 2 H), 3.45 - 3.53 (m, 2 H), 3.61 - 3.76 (m, 2 H), 4.47 - 4.66 (m, 2 H), 4.75 - 5.01
10 (m, 1 H), 7.18 - 7.38 (m, 1 H), 7.52 - 7.68 (m, 2 H), 7.77 - 7.89 (m, 1 H), 7.89 - 8.03 (m, 1
H), 8.42 - 8.69 (m, 2 H). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₄F₃N₇, 492; Encontrado, 492.

Ejemplo 74. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6,7-difluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-
2-fluorobenzonitrilo



La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 64% de rendimiento utilizando N-[1-
15 [5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il]carbamato de tert-butilo y 1-etil-
6,7-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo
con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ
ppm 1.49 - 1.58 (m, 3 H), 1.58 - 1.73 (m, 2 H), 1.98 - 2.18 (m, 2 H), 2.97 - 3.19 (m, 2 H),
20 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 4.43 - 4.68 (m, 4 H), 7.22 - 7.38 (m, 1 H), 7.58 -
7.71 (m, 1 H), 7.74 - 7.91 (m, 2 H), 8.57 - 8.65 (m, 1 H), 9.57 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado
para C₂₅H₂₂F₃N₇, 478; Encontrado, 478.

Ejemplo 75. 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-
il]-2-fluorobenzonitrilo



La sal de HCl del compuesto del título se preparó en 51% de rendimiento utilizando N-{1-[5-bromo-6-(4-ciano-3-fluorofenil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}carbamato de tert-butilo y 6,7-difluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 - 1.68 (m, 2 H), 1.93 - 2.10 (m, 2 H), 2.96 - 3.18 (m, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 4 H), 4.00 (s, 3 H), 4.47 - 4.62 (m, 2 H), 7.22 - 7.35 (m, 1 H), 7.43 - 7.65 (m, 2 H), 7.75-7.78 (m, 1 H), 8.01-8.21 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₀F₃N₇, 464; Encontrado, 464.

10 II. Evaluación biológica

Ejemplo 1a: Ensayo de inhibición de Enzima In Vitro - LSD-1

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de desmetilasa de la LSD1. Se compró LSD1 humana de longitud completa expresada en E.coli (Número de Acceso 060341) a Active Motif (Cat#31334).

15 El ensayo enzimático de la actividad de LSD1 se basa en la detección de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en Tiempo (TR-FRET). Las propiedades inhibitorias de los compuestos de LSD1 se determinaron en formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: LSD1 0.1 a 0.5 nM, péptido marcado con biotina H3K4me1 50 nM (cat Anaspec # 64355), FAD 2 μM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, 0.2 mg/ml de BSA. El producto de reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink Estreptavidina-alofococianina (Prozyme) y el anticuerpo de histona H3 lisina 4 europeo-anti- no modificado (H3K4) (PerkinElmer) en presencia del inhibidor de LSD1 tal como 1.8 mM de clorhidrato de Tranilcipromina (2-PCPA) en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a 25 concentración final de 12.5 nM y 0.25 nM, respectivamente.

El ensayo de reacción se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento: se agregaron 2 μL de la mezcla de péptido etiquetado con biotina H3K4me1 150 nM con 2 μL del compuesto de prueba diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pozo de la placa, seguido por la adición de 2 μL de LSD1 0.3 nM y 6 μM de FAD para iniciar la reacción. La mezcla de reacción luego se incubó a temperatura ambiente durante una hora, y se terminó mediante adición de 6 μL de 2-PCPA 1.8 mM en regulador de detección LANCE que contenía Phycolink Estreptavidina-alofococianina 25 nM y anticuerpo H3K4 Europeo-anti-no modificado 0.5 nM. Las placas se leyeron mediante 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 pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Se cuantificó la capacidad de los compuestos divulgados aquí para inhibir la actividad de LSD1 y se determinó el valor IC₅₀ respectivo. La tabla 3 proporciona los valores IC₅₀ de

diversos compuestos heterocíclicos sustituidos divulgados aquí.

TABLA 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC ₅₀
1	4-[5-(4-metilfenil)-1-[[[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
2	4-[5-cloro-1-[[[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	B
3	4-[5-(4-metilfenil)-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
4	4-[5-cloro-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	B
5	4-[5-(4-fluorofenil)-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
6	4-[5-morfolin-4-il-1-[[[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	B
7	4-[5-morfolin-4-il-1-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
8	4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]-5-morfolin-4-ilpirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	B
9	4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
10	4-[5-(4-metilfenil)-1-[[[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
11	4-[5-(4-fluorofenil)-1-[[[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
12	4-[1-(3-aminopropil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridina-6-il]benzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC ₅₀
13	4-[5-(4-metilfenil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
14	4-[5-(4-metilfenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
15	4-[1-[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
16	4-[5-(4-metilfenil)-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
17	4-(5-cloro-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
18	4-[5-(4-fluorofenil)-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
19	4-[5-(4-clorofenil)-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
20	4-[5-(4-metilfenil)-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetoxi]pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
21	4-{2-[(3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo	A
22	4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
23	4-{2-[(3aR,8aS)-decahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo	A
24	4-{2-[(3aR,8aS)-decahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo	A
25	4-(2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino)-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]benzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC ₅₀
26	4-[5-(2-ciclopropiletinil)-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
27	4-(2-[(3aR,5S,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]amino)-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
28	(±)-4-(2-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]amino)-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
29	(±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
30	(±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
31	(±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
32	4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-4-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
33	(±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(morfolin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
34	(±)-4-[5-(4-fluorofenil)-2-[(morfolin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
35	4-(2-{2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
36	4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
37	4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
38	4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-5-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC ₅₀
39	4-(2-{2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo	A
40	4-(2-{1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il)benzonitrilo	A
41	4-[5-(4-metilfenil)-2-{9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
42	4-[5-(4-fluorofenil)-2-{9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
43	4-[5-(4-metilfenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetilamino)pirazol-1-il]benzonitrilo	A
44	4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo	A
45	4-[5-(4-metilfenil)-3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo	A
46	4-[5-(4-metilfenil)-3-(piperidin-4-ilmetilamino)pirazol-1-il]benzonitrilo	A
47	4-[3-[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metilamino]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	A
48	4-[5-(4-metilfenil)-1-[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	B
49	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
50	2-fluoro-4-[3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
51	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC ₅₀
52	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
53	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
54	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
55	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
56	2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilbenzotriazol-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo	A
57	4-{3-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-6-[4-(metilamino)piperidil]pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
58	4-{3-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-6-[4-(metilamino)piperidil]pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
59	2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilpirazolo[5,4-b]piridin-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo	A
60	4-{6-[4-(dimetilamino)piperidil]-3-(2-metil(2H-indazol-5-il))pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
61	2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
62	4-[3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
63	2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC ₅₀
64	2-fluoro-4-[3-[2-(1-hidrox ciclopentil)etnil]-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
65	2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo	A
66	2-fluoro-4-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
67	2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
68	2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo	A
69	4-[3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
70	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
71	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
72	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
73	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
74	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6,7-difluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
75	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

Nota> Los datos IC₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes rangos:

A: ≤ 100 nM

B: > 100 nM a ≤ 1,000 nM

C: > 1,000 nM a $\leq$ 10,000 nM

D: > 10,000 nM

Ejemplo 2: Ensayo de inhibición de Enzima In Vitro – selectividad MAO

- Se obtuvieron proteínas oxidasa monoamina recombinantes humanas MAO-A y MAO-B. Las MAO catalizan la desaminación oxidativa de aminas primarias, secundarias y terciarias. Con el fin de monitorizar las actividades enzimáticas de MAO y/o su índice de inhibición por el inhibidor de interés, se realizó un ensayo de cribado con base en fluorescencia (inhibidor). La 3-(2-aminofenil)-3-oxopropanamina (dibromhidrato de kinuramina, Sigma Aldrich), un compuesto no fluorescente se seleccionó como un sustrato. La kinuramina es un sustrato no específico para ambas actividades MAO. Mientras que se somete a desaminación oxidativa mediante actividades de MAO, la kinuramina se convierte en 4-hidroxiquinolina (4-HQ), un producto fluorescente resultante.

- La actividad de la oxidasa monoamina se estimó al medir la conversión de kinuramina en 4-hidroxiquinolina. Se realizaron ensayos en placas negras de 96 pozos con fondo claro (Corning) en un volumen final de 100 μ l. El regulador de ensayo fue HEPES 100 mM, pH 7.5. Cada experimento se realizó por triplicado dentro del mismo experimento.

- En resumen, una cantidad fija de MAO (0.25 μ g para MAO-A y 0.5 μ g para AO-B) se incubó en hielo durante 15 minutos en el regulador de reacción, en ausencia y/o en presencia de diversas concentraciones de compuestos como se divulga aquí (por ejemplo, desde 0 hasta 50 μ M, dependiendo de la fuerza inhibidora). Se utilizó tranilcipromina (Biomol International) como control para inhibición.

- Después de dejar que las enzimas interactúen con el compuesto de prueba, se agregó 60 a 90 μ M de kinuramina a cada reacción para el ensayo de MAO-B y MAO-A, respectivamente, y la reacción se dejó durante 1 hora a 37°C en la oscuridad. La desaminación oxidativa del sustrato se detuvo al agregar 50 μ l de NaOH 2N. La conversión de kinuramina a 4-hidroxiquinolina se monitorizó por 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.

- Se obtuvo el máximo de actividad de desaminación oxidativa al medir la cantidad de 4-hidroxiquinolina formada a partir de la desaminación de kinuramina en ausencia del compuesto de prueba y corregido para detectar la fluorescencia de fondo. La K_i (IC_{50}) de cada inhibidor se determinó en $V_{max}/2$.

Ejemplo 3: Ensayo celular LSD1 CD11b

- Para analizar la eficacia del inhibidor de LSD1 en células, se realizó un ensayo de citometría de flujo CD11b. La inhibición de LSD1 induce la expresión de CD11 en células THP-1 (AML) que se puede medir mediante citometría de flujo. Se sembraron células THP-1 en 100.000 células/pozo en Suero Fetal Bovino al 10% que contenía medio RPMI 1640 en una placa de 24 pozos con un volumen final de 500 μ L por pozo. Los compuestos de prueba de LSD1 se diluyeron en serie en DMSO. Se agregaron diluciones a cada pozo de acuerdo con una concentración final de DMSO al 0.2%. Las células se incubaron a 37 grados Celsius en CO₂ al 5% durante 4 días. Se transfirieron 250 μ L de cada pozo a un pozo en una placa de fondo redondo de 96 pozos. La placa se centrifugó a 1200 rpm a 4 grados Celsius en una centrifuga Beckman Coulter Alegria 6KR durante 5 minutos. El medio se retiró dejando las células en la parte inferior de los pozos. Las células se lavaron en 100

5 μ L de HBSS frío (Solución Salina Equilibrada de Hank) más solución de BSA (Albúmina de Suero Bovino) al 2% y se centrifugaron a 1200 rpm a 4 grados Celsius durante 5 minutos. Se eliminó el lavado. Las células se resuspendieron en 100 μ L de HBSS más BSA al 2% que contenía dilución 1:15 de anticuerpo anti-CD11b de ratón conjugado APC (BD Pharmingen Cat # 555751) y se incubaron sobre hielo durante 25 minutos. Las células se centrifugaron y se lavaron dos veces en 100 μ L de HBSS más BSA al 2%. Después de centrifugación final las células se resuspendieron en 100 μ L de HBSS más BSA al 2% que contenía 1 μ g/mL de DAPI (4',6- diamidino-2-fenilindol). Las células luego se analizaron mediante citometría de flujo en una máquina de BD FACSAria. Las células se analizaron para expresión CD11b. El porcentaje de células que expresan CD11b para cada concentración de inhibidor se utilizó para determinar una curva de IC₅₀ para cada compuesto analizado.

La Tabla 4 proporciona los valores IC₅₀ celulares de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos divulgados aquí.

TABLA 4

Ejemplo de síntesis química	Nombre	IC ₅₀ celular
1	4-[5-(4-metilfenil)-1-[[3(R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
2	4-[5-cloro-1-[[3(R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	C
3	4-[5-(4-metilfenil)-1-[[3(S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
4	4-[5-cloro-1-[[3(S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	C
5	4-[5-(4-fluorofenil)-1-[[3(S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	C
6	4-[5-morfolin-4-il-1-[[3(R)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	C
7	4-[5-morfolin-4-il-1-[[3(S)-pirrolidin-3-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	B
9	4-[1-[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	B

Ejemplo de síntesis química	Nombre	IC ₅₀ celular
10	4-[5-(4-metilfenil)-1-[[2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	C
11	4-[5-(4-fluorofenil)-1-[[2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	C
12	4-[1-(3-aminopropil)-5-(4-metilfenil)pirrolo[3,2-b]piridina-6-il]benzonitrilo	B
13	4-[5-(4-metilfenil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
14	4-[5-(4-metilfenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
15	4-[1-[[1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-5-(4-metilfenil)pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]benzonitrilo	A
16	4-[5-(4-metilfenil)-2-[[3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
18	4-[5-(4-fluorofenil)-2-[[3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
19	4-[5-(4-clorofenil)-2-[[3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
20	4-[5-(4-metilfenil)-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetoxi]pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
21	4-{2-[(3aR,6aS)-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo	A
22	4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-il}pirimidin-4-il]benzonitrilo	A
23	4-{2-[(3aR,8aS)-decahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il}benzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	IC ₅₀ celular
25	4-(2-[[[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
26	4-[5-(2-ciclopropiletinil)-2-[[[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
27	4-(2-[[[(3aR,5S,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]amino]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
28	(±)-4-(2-[[[(3-fluoropirrolidin-3-il)metil]amino]-5-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
29	(±)-4-[5-(4-metilfenil)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
37	4-[5-(4-metilfenil)-2-{octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2-il}]pirimidin-4-il]benzonitrilo	B
43	4-[5-(4-metilfenil)-3-(pirrolidin-3-ilmetilamino)pirazol-1-il]benzonitrilo	A
44	4-[5-(4-metilfenil)-3-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo	B
45	4-[5-(4-metilfenil)-3-[[[(3R)-pirrolidin-3-il]metilamino]pirazol-1-il]benzonitrilo	B
46	4-[5-(4-metilfenil)-3-(piperidin-4-ilmetilamino)pirazol-1-il]benzonitrilo	B
47	4-[3-[[[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metilamino]-5-(4-metilfenil)pirazol-1-il]benzonitrilo	B
48	4-[5-(4-metilfenil)-1-[[[(2R)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]benzonitrilo	D
49	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	IC ₅₀ celular
50	2-fluoro-4-[3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
51	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
52	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
53	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
54	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
55	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-{1-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il}pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
56	2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilbenzotriazol-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo	A
57	4-{3-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-6-[4-(metilamino)piperidil]pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
58	4-{3-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-6-[4-(metilamino)piperidil]pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
59	2-fluoro-4-{6-[4-(metilamino)piperidil]-3-(1-metilpirazolo[5,4-b]piridin-5-il)pirazin-2-il}bencenocarbonitrilo	A
60	4-{6-[4-(dimetilamino)piperidil]-3-(2-metil(2H-indazol-5-il))pirazin-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	IC ₅₀ celular
61	2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
62	4-[3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
63	2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo	A
64	2-fluoro-4-[3-[2-(1-hidrox ciclopentil)etnil]-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
65	2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo	A
66	2-fluoro-4-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
67	2-fluoro-4-[3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]benzonitrilo	A
68	2-fluoro-4-[6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]benzonitrilo	A
69	4-[3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
70	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6-fluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
71	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6-fluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	IC ₅₀ celular
72	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
73	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-propan-2-ilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
74	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-etil-6,7-difluorobencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
75	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(6,7-difluoro-1-metilbencimidazol-5-il)pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

Nota: Se designan datos IC₅₀ de ensayo celular dentro de los siguientes rangos:

A: $\leq 0.10 \mu\text{M}$

C: $> 1.0 \mu\text{M}$ a $\leq 10 \mu\text{M}$

B: $> 0.10 \mu\text{M}$ a $\leq 1.0 \mu\text{M}$

D: $> 10 \mu\text{M}$

Ejemplo 4: Estudio de xenógrafo in vivo - xenógrafo MCF-7

- 5 Se implantan subcutáneamente gránulos de liberación en tiempo que contienen 0.72 mg de 17- β estradiol en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10% en CO₂ al 5%, 37°C. Las células se centrifugan y se resuspenden en RPMI al 50% (sin suero) y Matrigel al 50% en 1×10^7 células/mL. Se inyectan por vía subcutánea células MCF-7 100 μL /animal en el flanco derecho 2 a 3 días después de implantación de
- 10 gránulos y se monitoriza el volumen del tumor (longitud x anchura ²/2) cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de $\sim 200 \text{ mm}^3$ los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. Se monitorizan el volumen del tumor y el peso corporal cada dos semanas durante todo el estudio. A la conclusión del período de tratamiento, las
- 15 muestras de plasma y tumor se toman para análisis farmacocinético y farmacodinámico, respectivamente.

Ejemplo 5: Estudio de xenógrafo in vivo – xenógrafo LNCaP

- 20 Las células de LNCaP con atenuación estable de LSD1 (células shLSD1) o células de control (tales como células shNTC) se inoculan en el flanco dorsal de ratones sin pelo mediante inyección subcutánea (tal como, 3×10^6 células en 100 μL de RPMI 1640/BD Matrigel al 50%). Se miden el peso del ratón y el tamaño del tumor una vez por semana y el volumen del tumor se estima utilizando la fórmula $(7i/6)(L \times W)$, donde L = longitud del tumor y W = ancho del tumor. Una prueba t de dos muestras se realiza para determinar las diferencias estadísticas en el volumen promedio del tumor entre los dos grupos.

Las células LNCaP no modificadas se inoculan por inyección subcutánea en el flanco dorsal de ratones sin pelo (tales como 3×10^6 células en 100 μ l de RPMI 1640/BD Matrigel al 50%). Después de tres semanas, los ratones se inyectaron por vía intraperitoneal una vez al día con agua (control), pargilina (0.53 mg o 1.59 mg; concentración final 1 o 3 mM, asumiendo 70% de biodisponibilidad), o XB154 (4 o 20 μ g; concentración final 1 o 5 μ M, asumiendo 70% de biodisponibilidad) o se trataron con un compuesto de prueba (5 mg/kg cada semana o 10 mg/kg cada semana). El tratamiento continúa durante tres semanas, durante ese tiempo se miden el peso del ratón y el volumen del tumor como se hizo anteriormente.

Las células shLSD1 LNCaP o células de control se inyectan en ratones sin pelo como anteriormente. Después de tres semanas, los ratones se tratan con 2.6 μ g de mitomicina C (concentración final prevista de 1 μ M asumiendo 40% de biodisponibilidad), olaparib (por ejemplo, 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 inyectan las células LNCaP no modificadas en ratones sin pelo como anteriormente.

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

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

De manera similar, una disminución en el volumen del tumor en comparación con el control en los ratones inyectados con células LNCaP y tratados con un compuesto divulgado aquí indica que la inhibición de LSD1 reduce el crecimiento del tumor in vivo. Por último, una disminución en el volumen del tumor en ratones inyectados con células LNCaP y tratados con un compuesto divulgado aquí más olaparib en comparación con los ratones tratados con un compuesto divulgado aquí solo indica que la inhibición de LSD1 más la inhibición de PARP reduce el crecimiento del tumor in vivo.

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

III. Preparación de Formas de Dosificación Farmacéutica

Ejemplo 1: Comprimido Oral

Se prepara un comprimido al mezclar 48% en peso de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropil celulosa inferior, y 2% en peso de estearato de magnesio. Se preparan los comprimidos mediante compresión directa. El peso total de los comprimidos prensados se mantiene en 250-500 mg.