SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-048292- -00010-0000
Fecha: 2015-11-20 16:41:40 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 247

Industria y Co
SUPERINTEND

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO3
No. 15-278000- -00000-0000
Fecha: 2015-11-20 16:41:41 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACIÓN Folios: 247

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL JV

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPUESTO DE CICLOPROPANOAMINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPÓN

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

(FORMA P-10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO3
No. 15-278000- -00000-0000
Fecha: 2015-11-20 16:41:41 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 247

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-048292- -00010-0000
Fecha: 2015-11-20 16:41:40 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 247

DV

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón	Osaka

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintencencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____	Expediente : **14.048.292**	Expediente_____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. Comprobante de Pago No 15-25454 **Fecha :** 2015/1/19

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $478.000.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

DPG\SDC\ID-AF284554\WPC14656

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **14.048.292**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 79606 del 30 de septiembre de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 06 de marzo de 2014 y la prioridad que allí se reivindica el 09 de agosto de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **14.048.292**

COMPUESTO DE CICLOPROPANOAMINA

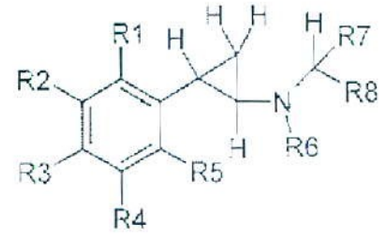
Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de ciclopropanoamina que tiene una acción inhibidora de desmetilasa específica de lisina 1 (algunas veces abreviada como LSD1 en la presente especificación) y que es útil como un medicamento como agente profiláctico o terapéutico para cáncer, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington y similares.

Antecedentes de la Invención

LSD1 es una enzima de desmetilación de histona, cataliza una reacción de desmetilación de un producto monometilado y un producto dimetilado del 4° residuo de lisina de la histona H3 (H3K4me1/2), y forma formaldehído como un subproducto. Además, LSD1 forma un complejo con dinucleótido de adenina de flavina (FAD) que es un tipo de coenzima, el FAD promotor de la oxidación del residuo de FAD lisina mediante enzimas como un transmisor redox.

La Publicación Internacional WO2010/084160 (documento de patente 1), describe un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un inhibidor LSD1.

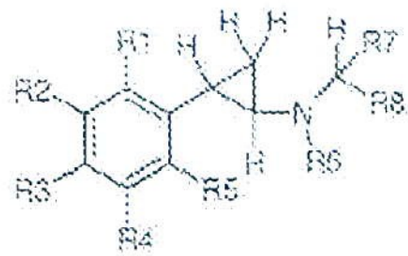


FÓRMULA I

en donde R1-R5 son H, halo y similares; R6 es H o alquilo;

R7 es H, alquilo o cicloalquilo; R8 es -L-heterociclilo o -L-arilo, en donde L es $-(CH_2)_n-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$, y n es 0, 1, 2 o 3.

La Publicación Internacional WO2010/043721 (documento de patente 2), describe un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la forma de un inhibidor LSD1.



FÓRMULA I

en donde R1-R5 son H, halo y similares; R6 es H o alquilo; R7 es H, alquilo o cicloalquilo; R8 es -C(=O)NRxRy o -C(=O)Rz, en donde Rx y Ry cada uno son independientemente H, alquilo y similares, y Rz es H, alcoxi y similares.

La Publicación Internacional WO2011/035941 (documento de patente 3), describe un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un inhibidor LSD1:

(A')x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

I

en donde (A') es arilo, arilalcoxi, heterociclilo y similares; (A) es heteroarilo o arilo; X es 0, 1, 2 o 3; (B) es un anillo de ciclopropilo; (Z) es -NH-; (L) es $-CH_2CH_2-$ y similares; (D) es –N(-R1)-R2, -O-R3 o -S-R3, en donde R1 y R2 cada uno son independientemente H, alquilo y similares; y R3 es H, alquilo y similares.

La Publicación Internacional WO2011/042217 (documento de patente 4), describe un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un

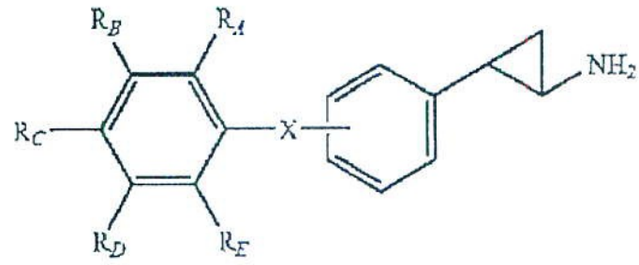
inhibidor LSD1:

$$(A')x\text{-}(A)\text{-}(B)\text{-}(Z)\text{-}(L)\text{-}C(=O)NH_2$$

(I)

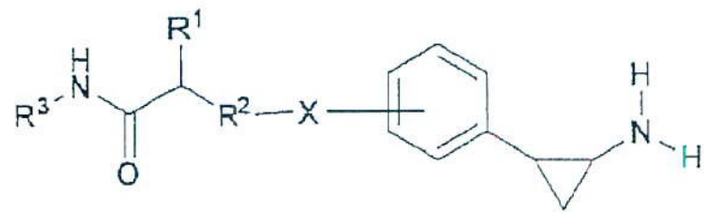
en donde (A') es arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo y similares: (A) es heteroarilo o arilo; X es 0, 1, 2 o 3; (B) es un anillo de ciclopropilo; (Z) es -NH-; (L) es $-(CH_2)_mCR1R2-$, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y R1 y R2 cada uno son independientemente H o C1-6.

La Publicación de Patente Norteamericana No. US2010/0324147 (documento de patente 5), describe un compuesto de la siguiente fórmula o una sal del mismo como un inhibidor LSD1:

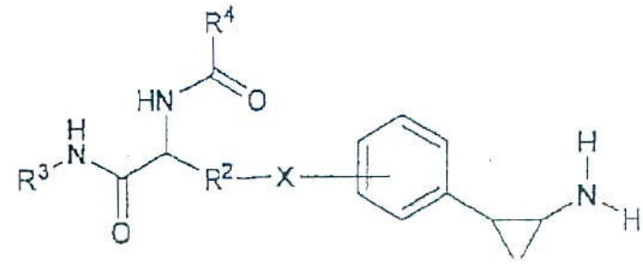


en donde X es un enlace, O, S o NH; y R_A, R_B, R_C, R_D y R_E cada uno son independientemente H, C1-7 alquilo y similares.

La Publicación Internacional WO2010/143582 (documento de patente 6), describe un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un inhibidor LSD1:

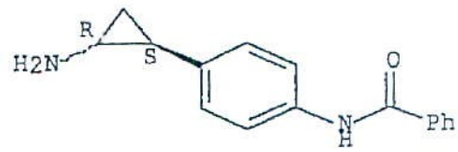


(I)



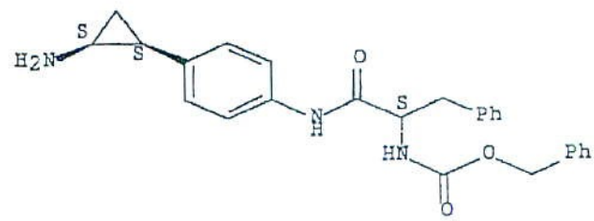
en donde R^1 es H, un grupo alquilo que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo y similares; R^2 es un grupo alquileno que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo; R^3 es un grupo alquilo que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo, un grupo fenilo que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo y similares; R^4 es un grupo alquilo que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo, un grupo fenilo que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo y similares; y X es O, NH_2, NHCO, CONH, S o CH_2.

La publicación de J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, páginas 6827 a 6833 (documento de no patente 1), describe compuestos de las siguientes fórmulas como un inhibidor LSD 1/2:

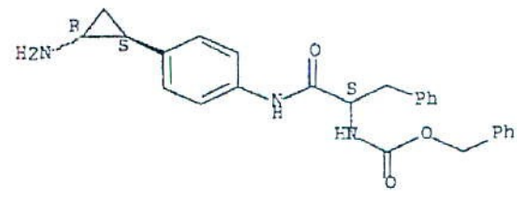


HCl

(13b)



(15e)



HCl

(14e)

La Publicación de Journal of Neuroscience, octubre 17, 2007, 27(42): páginas 11254 a 11262 (documento de no patente 2) describe que se observan una disminución en la metilación de histona H3K4 y una disminución en una expresión del mARN Gad1 en el cerebro de pacientes con esquizofrenia.

Lista de Documentos

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: WO2010/084160

Documento de Patente 2: WO2010/043721

Documento de Patente 3: WO2011/035941

Documento de Patente 4: WO2011/042217

Documento de Patente 5: US2010/0324147

Documento de Patente 6: WO2010/143582

Documentos de no Patente

Documento de no Patente 1: J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, páginas 6827 a 6833

Documento de no Patente 2: The Journal of Neuroscience octubre 17, 2007, 27(42): páginas 11254 a 11262

Breve Descripción de la Invención

Problemas que serán resueltos con la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de ciclopropanamina que tiene una acción inhibidora de LSD1 superior y alta selectividad LSD1, y es útil como un medicamento como un agente profiláctico o terapéutico para cáncer, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington.

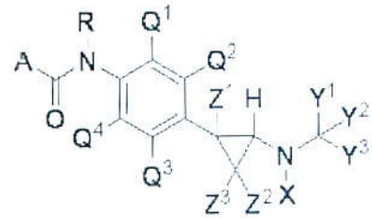
Medios para Resolver los Problemas

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensos en un intento de resolver los problemas antes mencionados y encontrar que un compuesto representado

por la siguiente fórmula (I) tiene una acción inhibidora LSD1 superior y una alta selectividad LSD1, lo cual dio como resultado el término de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula



(I)

en donde A es un grupo de hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s), o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s);

R es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s), o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s); o

A y R son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s);

Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son independientemente un átomo de hidrógeno o un substituyente; Q^1 y Q^2, y Q^3 y Q^4, cada uno son unidos opcionalmente entre si para formar, un anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s);

X es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburo acíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s), o un grupo cíclico saturado que tiene opcionalmente un substituyente(s);

Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s), o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s);

X^1, X^2 y Y^3 cada uno son independientemente un átomo de

hidrógeno, un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s), o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s);

X y Y^1, y Y^1 y Y^2, son opcionalmente unidos entre si para formar un anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s); y

Z^1, Z^2 y Z^3 cada uno son independientemente un átomo de hidrógeno o un substituyente,

o una sal del mismo (en lo sucesivo algunas veces será abreviado como el compuesto (I)).

[2] El compuesto del inciso [1], en donde

A es

(1) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(2) un grupc C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(3) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(4) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquil C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(5) un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 11 miembros que contiene, como un átomo que constituye un anillo además de un átomo de carbono, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y tiene opcionalmente un substituyente(s), o

(6) un grupo C_{10-14} de hidrocarburo cíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s);

R es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un substituyente(s); o

A y R son unidos opcionalmente entre si para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene opcionalmente un substituyente(s), o una sal del mismo.

[2A] El compuesto ce los incisos [1] o [2], en donde

A es

(1) un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 5 átomos de halógeno,

(c) un grupo C_{6-14} ariloxi,

(d) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alcoxi,

(e) un grupo C_{6-14} aril-carbonilamino,

(f) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilamino,

(g) un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un grupo oxo y que tiene opcionalmente 1 o 2 grupos C_{1-6} alquilo, y

(h) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 2 o 3 átomos de nitrógeno,

(2) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi-carbonilamino,

(3) un grupo C_{3-14} aril C_{1-6} alquil C_{6-14} arilo,

(4) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(5) un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de 1 o 2 grupos C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 5 átomos de

halógeno y un grupo fenilo,

(6) un grupo de hidrocarburo cíclico C_{10-14}, o

(7) un grupo heterocíclico de 9 a 11 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo, un grupo furilo y un grupo tienilo;

R es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un substituyente(s); o

A y R son unidos opcionalmente entre si para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene 1 o 2 grupos oxo,

o una sal del mismo.

[2B] El compuesto de los incisos [1], [2] o [2A], en donde

A es

un grupo fenil-C_{1-6} alquilo,

un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

un grupo tetrahidronaftilo,

un grupo fenilo,

un grupo bifenilo,

un grupo furilo,

un grupo tienilo,

un grupo oxazolilo,

un grupo isoxazolilo,

un grupo tiazolilo,

un grupo pirazolilo,

un grupo indazolilo,

un grupo benzofurilo,

un grupo bencimidazolilo,

un grupo benzotiazolilo,

un grupo indolilo, o

un grupo tetrahidrobenzazepinilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un substituyente(s);

R es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo; o

A y R son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo dihidroisoindol que tiene 1 o 2 grupos oxo,

o una sal del mismo.

[2C] El compuesto de los incisos [1], [2], [A2] o [2B], en donde

A es

un grupo fenil-C_{1-6} alquilo,

un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

un grupo tetrahidronaftilo,

un grupo fenilo,

un grupo bifenililo,

un grupo furilo,

un grupo tienilo,

un grupo oxazolilo,

un grupo isoxazolilo,

un grupo tiazolilo,

un grupo pirazolilo,

un grupo indazolilo,

un grupo benzofurilo,

un grupo bencimidazolilo,

un grupo benzotiazolilo,

un grupo indolilo, o

un grupo tetrahidrobenzazepinilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un

grupo fenilo, un grupo imidazolilo y un grupo triazolilo,

(3) un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(4) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo,

(5) un grupo di-C_{1-6} alquilamino,

(6) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo,

(7) un grupo sulfamoilo,

(8) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino,

(9) un grupo oxo,

(10) un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

(11) un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo C_{1-6} alquilo,

(12) un grupo fenoxi,

(13) un grupo fenilcarbonilamino,

(14) un grupo benciloxicarbonilamino,

(15) un grupo benzoilo,

(16) un grupo bencilamino,

(17) un grupo pirazolilo,

(18) un grupo dihidropirazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo y un grupo oxo,

(19) un grupo oxazolilo,

(20) un grupo tiazolilo que tiene 1 o 2 grupos C_{1-6} alquilo,

(21) un grupo tetrazolilo,

(22) un grupo pirrolilo,

(23) un grupo piperazinilo que tiene 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo,

(24) un grupo imidazolilo,

(25) un grupo piridilo,

(26) un grupo pirimidinilo,

(27) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo oxo,

(28) un grupo tienilo,

(29) un grupo furilo, y

(30) un grupo tiadiazolilo;

R es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo; o

A y R son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo de dihidroisoincol que tiene 1 o 2 grupos oxo,

o una sal del mismo.

[2D] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B] o [2C], en donde

A es

un grupo fenil-C_{1-6} alquilo,

un grupo fenilo,

un grupo bifenililo o

un grupo pirazolilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(3) un grupo fenilcarbonilamino,

(4) un grupo benciloxicarbonilamino, y

(5) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo oxo;

R es un átomo de hidrógeno; o

A y R son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo de dihidroisoindol que tiene 1 o 2 grupos oxo,

o una sal del mismo.

[2E] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C] o

[2D], en donde

R es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo, o una sal del mismo.

[3] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D] o [2E], en donde

Q^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo un grupo C_{1-6} alquilo, y

Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

[3A] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E] o [3], en donde

Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

[4] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3] o [3A], en donde

X es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido;

Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(4) un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(5) un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene, como un átomo que constituye un anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y

un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s), o

(7) un grupo heterocíclico aromático bicíclico o tricíclico que contiene, como un átomo que constituye un anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s);

X y Y^1 son unidos opcionalmente entre si para formar, junto con un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene, como un átomo que constituye un anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, y que contiene opcionalmente en forma adicional un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s);

Y^1 y Y^2 cada unc son unidos opcionalmente entre si para formar, junto con el átomo de carbono adyacente,

(1) un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s), o

(2) un heteroc.clo puenteado de 7 a 10 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s),

o una sal del mismo.

[4A] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A] o [4], en donde

X es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido;

Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-20} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un grupo amino,

(b) un grupo C_{1-6} alcoxi,

(c) un grupo C_{6-14} ariloxi, y

(d) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi,

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(4) un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo C_{1-6} alcoxi,

(c) un grupo C_{1-3} alquilenodioxi, y

(d) un grupo di-C_{1-6} alquilamino,

(5) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo,

(6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s), o

(7) un grupo heterocíclico aromático bicíclico o tricíclico que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, ur átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s);

X y Y^1 son unidos opcionalmente entre si para formar, junto con el átomo de nitrógeno y átomo de carbono

adyacentes, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente substituido que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno; y

Y^1 y Y^2 son opcionalmente unidos entre si para formar, junto con el átomo de carbono adyacente,

(1) un anillo de C_{3-8} cicloalcano que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(2) un anillo de 2,3-dihidroindeno,

(3) un anillo de fluoreno,

(4) un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de azufre, y que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(b) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo,

(c) un grupo C_{2-6} alqueniloxi-cabonilo,

(d) un grupo C_{3-8} cicloalquilo, y

(e) un grupo C_{6-14} arilo, o

(5) un heterociclo puenteado de 7 a 10 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s),

o una sal del mismo.

[4B] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C],

[2D], [2E], [3], [3A], [4] o [4A], en donde

X es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido por un grupo C_{3-6} cicloalquilo;

Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-20} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo amino, un grupo C_{1-3} alcoxi, un grupo fenilo, un grupo feniloxi y un grupo benciloxi,

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(4) un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-3} alquilenodioxi y un grupo di-C_{1-6} alquilamino,

(5) un grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi,

(6) un grupo naftilo,

(7) un grupo bifenililo,

(8) un grupo tienilo,

(9) un grupo imidazolilo,

(10) un grupo tiazolilo,

(11) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo,

(12) un grupo imidazopiridilo,

(13) un grupo imidazotiozolilo,

(14) un grupo tienopiridilo, o

(15) un grupo 1,8-naftiridinilo;

Y^1 y Y^2 son unidos opcionalmente entre si para formar, junto con el atomo de carbono adyacente,

un anillo de C_{3-8} cicloalcano,

un anillo de pirrolidina,

un anillo de piperidina,

un anillo de tetrahidropirano,

un anillo de 2,3-dihidroindeno,

un anillo de fluoreno,

un anillo de 8-azabiciclo[3.2.1], o

un anillo de tetrahidrotiopirano, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(3) un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

(4) un grupo oxo,

(5) un grupo fenilo,

(6) un grupo C_{2-6} alqueniloxi-carbonilo, y

(7) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo; y

X y Y^1 son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo de pirrolidina junto con un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono adyacente,

o una sal del mismo.

[5] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4], [4A] o [4B], en donde

Z^1, Z^2 y Z^3 cada uno son un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

[6] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4], [4A], [4B] o [5], en donde

A es

un grupo fenil-C_{1-6} alquilo,

un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

un grupo tetrahidronaftilo,

un grupo fenilo,

un grupo bifenililo,

un grupo furilo,

un grupo tienilo,

un grupo oxazolilo,

un grupo isoxazolilo,

un grupo tiazolilo,

un grupo pirazolilo,

un grupo indazolilo,

un grupo benzofurilo,

un grupo bencimidazolilo,

un grupo benzotiazolilo,

un grupo indolilo, o

un grupo tetrahidrobenzazepinilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo imidazolilo y un grupo triazolilo,

(3) un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(4) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo,

(5) un grupo di-C_{1-6} alquilamino,

(6) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo,

(7) un grupo sulfamoilo,

(8) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino,

(9) un grupo oxo,

(10) un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

(11) un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo C_{1-6} alquilo,

(12) un grupo fenoxi,

(13) un grupo fenilcarbonilamino,

(14) un grupo benciloxicarbonilamino,

(15) un grupo benzoilo,

(16) un grupo bencilamino,

(17) un grupo pirazolilo,

(18) un grupo dihidropirazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo y un grupo oxo,

(19) un grupo oxazolilo,

(20) un grupo tiazolilo que tiene 1 o 2 grupos C_{1-6} alquilo,

(21) un grupo tetrazolilo,

(22) un grupo pirrolilo,

(23) un grupo piperazinilo que tiene 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo,

(24) un grupo imidazolilo,

(25) un grupo piridilo,

(26) un grupo pirimidinilo,

(27) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo oxo,

(28) un grupo tienilo,

(29) un grupo furilo, y

(30) un grupo tiadiazolilo;

R es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo; o

A y R son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo de dihidroisoindol que tiene 1 o 2 grupos oxo;

Q^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son un átomo de hidrógeno;

X es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido por un grupo C_{3-6} cicloalquilo;

Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-20} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo amino, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo fenilo, un grupo feniloxi y un grupo benciloxi,

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(4) un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-3} alquilenodioxi y un grupo di-C_{1-6} alquilamino,

(5) un grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi,

(6) un grupo naftilo,

(7) un grupo bifenililo,

(8) un grupo tienilo,

(9) un grupo imidazolilo,

(10) un grupc tiazolilo,

(11) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo,

(12) un grupo imidazopiridilo,

(13) un grupo imidazotiazolilo,

(14) un grupo tienopiridilo, o

(15) un grupo 1,8-naftiridinilo;

Y^1 y Y^2 son unidos opcionalmente entre si para formar, junto con el átomo de carbono adyacente,

un anillo de C_{3-8} cicloalcano,

un anillo de pirrolidina,

un anillo de piperidina,

un anillo de tetrahidropirano,

un anillo de 2,3-dihidroindeno,

un anillo de fluoreno,

un anillo de 8-azabiciclo[3.2.1]octano, o

un anillo de tetrahidrotiopirano, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(3) un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

(4) un grupo oxo,

(5) un grupo fenilo,

(6) un grupo C_{2-6} alqueniloxi-carbonilo, y

(7) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo;

X y Y^1 son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo de pirrolidina, junto con el átomo de nitrógeno y átomo de carbono adyacente; y

Z^1, Z^2 y Z^3 cada uno son un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

[6A] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [5] o [6], en donde

A es

un grupo fenil-C_{1-6} alquilo,

un grupo fenilo,

un grupo bifenililo, o

un grupo pirazolilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(3) un grupo fenilcarbonilamino,

(4) un grupo benciloxicarbonilamino, y

(5) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo

oxo;

R es un átomo de hidrógeno; o

A y R son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo de dihidroisoindol que tiene 1 o 2 grupos oxo;

Q^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son un átomo de hidrógeno;

X es un átomo de hidrógeno;

Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno es independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-20} alquilo,

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo, o

(4) un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi;

Y^1 y Y^2 son opcionalmente unidos entre si para formar, junto con el átomo de carbono adyacente, un anillo de piperidina que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo;

X y Y^1 son opcionalmente unidos entre si para formar un anillo de pirrolidina junto con el átomo de nitrógeno y átomo de carbono adyacentes; y

Z^1, Z^2 y Z^3 cada uno son un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

[7] El compuesto de los incisos [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [5], [6] o [6A], en donde

A es

un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno,

un grupo bifenililo, o

un grupo pirazolilo;

R es un átomo de hidrógeno; o

A Y R son unidos opcionalmente entre si para formar un anillo de dihidroisoindol que tiene 1 o 2 grupos oxo;

Q^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son un átomo de hidrógeno;

X es un átomo de hidrógeno;

Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{3-8} cicloalquilo;

Y^1 y Y^2 son unidos opcionalmente entre si para formar, junto con el átomo de carbono adyacente,

un anillo de piperidina que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo; y

Z^1, Z^2 y Z^3 cada uno son un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

[7A] N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida, N-(4-{trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(4-{(1R,2S)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(4-{(1S,2R)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida o

N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

o una sal del mismo.

[8] N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-bifenil-4-carboxamida o una sal del mismo.

[8A] El compuesto del inciso [8], en donde N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida es

N-(4-{(1R, 2S)-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida, o

N-(4-{(1S,2R)-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida,

o una sal del mismo.

[9] N-(4-{trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida o una sal del mismo.

[9A] El compuesto del inciso [9], en donde la N-(4-{trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida es

N-(4-{(1R,2S)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida, o

N-(4-{(1S,2R)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenl)-3-(trifluorometil)benzamida,

o una sal del mismo.

[10] N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida o una sal del mismo.

[11] Un medicamento que contiene el compuesto del inciso [1] o una sal del mismo.

[12] El medicamento del inciso [11], el cual es un agente profiláctico o terapéutico para cáncer.

[13] El medicamento del inciso [11], el cual es un inhibidor de LSD1.

[14] El medicamento del inciso [11], el cual es un agente profiláctico o terapéutico para esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o corea de Huntington.

[15] Un método para la profilaxis o tratamiento de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o corea de Huntington, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto del inciso [1] o una sal del mismo a un mamífero.

[15A] Un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer, en donde el método comprende administrar una cantidad

efectiva del compuesto del inciso [1] o una sal del mismo a un mamífero.

[16] El uso del compuesto del inciso [1] o una sal del mismo para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o corea de Huntington.

[16A] El uso del compuesto del inciso [1] o una sal del mismo para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para cáncer.

[17] El compuesto del inciso [1] o una sal del mismo para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o corea de Huntington.

[17A] El compuesto del inciso [1] o una sal del mismo para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de cáncer.

[18] Un método para inhibir LSD1, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto del inciso [1] o una sal del mismo a un mamífero.

[18A] Un agente profiláctico o terapéutico para esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o corea de Huntington, que comprende el compuesto del inciso [1] o una sal del mismo.

[18B] Un agente profiláctico o terapéutico para cáncer, que comprende el compuesto del inciso [1] o una sal del mismo.

[18C] El uso del compuesto del inciso [1] o una sal del mismo para la producción de un inhibidor LSD1.

A continuación se describe con detalla la definición de cada símbolo utilizado en la presente especificación.

Los ejemplos del "substituyente" para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3 incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un

substituyente(s), un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s), un grupo acilo que tiene opcionalmente un substituyente(s), un grupo amino que tiene opcionalmente un substituyente(s), un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s), un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s), un grupo hidroxi que tiene opcionalmente un substituyente, un grupo sulfanilo (SH) que tiene opcionalmente un substituyente y similares.

Los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" en el "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" para A, R, Y^1, Y^2 o Y^3, y en el "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" ejemplificado como el substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3, incluyen

(1) un grupo C_{1-20} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo), preferentemente, un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo),

(2) un grupo C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo),

(3) un grupo C_{2-6} alquinilo (por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butinilo),

(4) un grupo C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo),

(5) un grupo C_{3-8} cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclo-octenilo),

(6) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-

naftilo, 2-antrilo, bifenililo),

(7) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo),

(8) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquil C_{6-14} arilo (por ejemplo, bencilfenilo, fenetilfenilo), y

(9) un grupo de hidrocarburo cíclico C_{10-14} (por ejemplo, tetrahidronaftilo).

Los ejemplos del substituyente del "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente" antes mencionado incluyen substituyentes seleccionados del siguiente grupo A substituyente, y similares.

[Grupo A Substituyente]

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo),

(2) un grupo nitro,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo hidroxi,

(5) un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado,

(6) un grupo C_{1-6} alquiltio opcionalmente halogenado,

(7) un grupo C_{6-14} ariloxi (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),

(8) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi (por ejemplo, benciloxi),

(9) un grupo heteroxicliloxi de 5 a 7 miembros,

(10) un grupo amino,

(11) un grupo mono- o di-C_{1-6} alquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),

(12) un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros

(preferentemente, 5 a 7 miembros) que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(13) un grupo formilo,

(14) un grupo carboxi,

(15) un carbamoilo,

(16) un grupo tiocarbamoilo,

(17) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo opcionalmente halogenado,

(18) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo,

(19) un grupo C_{6-14} aril-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo),

(20) un grupo heterociclilcarbonilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(21) un grupo C_{6-14} ariloxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),

(22) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),

(23) un grupo mono- o di-C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo),

(24) un grupo carbamoil-C_{1-6} alquil-carbamoilo (por ejemplo, carbamoilmetilcarbamoilo, carbamoiletilcarbamoilo),

(25) un grupo C_{6-14} aril-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(26) un grupo heterociclilcarbamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s),

(27) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo opcionalmente halogenado,

(28) un grupo C_{6-14} arilsulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo),

(29) un grupo formilamino,

(30) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilamino opcionalmente halogenado,

(31) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilamino (por ejemplo, bencilamino),

(32) un grupo C_{6-14} aril-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),

(33) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, ter-butoxicarbonilamino),

(34) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),

(35) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

(36) un grupo C_{1-6} alquil-carboniloxi (por ejemplo, actetoxi, propanoiloxi),

(37) un grupo C_{6-14} aril-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),

(38) un grupo C_{1-6} alcoxi-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),

(39) un grupo mono- o di-C_{1-6} alquil-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),

(40) un grupo C_{6-14} aril-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),

(41) un grupo heterociclilcarboniloxi de 5 o 6 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),

(42) un grupo sulfamoilo,

(43) un grupo oxo,

(44) un grupo C_{3-6} cicloalquilo, y

(45) un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3

substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo C_{1-6} alquilo.

El número de substituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de substituyentes es de dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Cuando el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" antes mencionado, es un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo C_{3-8} cicloalquenilo, un grupo C_{6-14} arilo, un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo o un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquil C_{6-14} arilo, los ejemplos de los substituyentes del "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s)", incluyen un substituyente seleccionado de

(1) el grupo A substituyente antes mencionado,

(2) un grupo C_{1-3} alquilenodioxi (por ejemplo, metilenodioxi, etilenodioxi),

(3) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 5 átomos de halógeno, y

(4) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico de 5 miembros (por ejemplo, imidazolilo, triazolilo) que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, y similares.

El número de substituyentes es, por ejemplo, 1 a 5, preferentemente 1 a 3. Cuando el número de substituyentes es dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado" incluyen un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi) que tiene opcionalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo) y similares. Los ejemplos específicos

incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alquiltio opcionalmente halogenado" incluyen un grupo C_{1-6} alquiltio (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, ter-butiltio) que tiene opcionalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo) y similares. Los ejemplos específicos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, y similares.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros' del "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene opcionalmente un substituyente" antes mencionado, incluyen un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros (preferentemente 5 a 7 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y similares. Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros (preferentemente, 5 a 7 miembros) tal como pirrolidinilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo); imidazolidinilo (por ejemplo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolidinilo); imidazolinilo (por ejemplo, 2- o 4-imidazolinilo); pirazolidinilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-pirazolidinilo), piperidinilo, (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo), piperazinilo (por ejemplo, 1- o 2-piperazinilo); tetrahidropiranilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; dihidropirazolilo, y similares; y

un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros tal como tienilo (por ejemplo, 2- o 3-tienilo); furilo (por ejemplo, 2- o 3-furilo); pirrolilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-pirrolilo); imidazolilo

(por ejemplo, 1-, 2- o 4-imidazolilo); tiazolilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-tiazolilo); oxazolilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-oxazolilo); isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo); isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo); piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo); pirazolilo (por ejemplo, 1-, 3- o 4-pirazolilo); pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo); pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo); p ridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo); oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1,2,4-oxadiazol-3-ilo); tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-5-i o; 1,2,4-tiadiazol-3-ilo); triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-1-ilo; 1,2,3-triazol-4-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo; 1,2,4-triazol-3-ilo); tetrazolilo (por ejemplo, 1-o 5-tetrazolilo); piranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piranilo) y similares.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alquil-carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo C_{1-6} alqu l-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo) que tiene opcionalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo), y similares. Los ejemplos específicos incluyen acetilo, monocloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, y similares.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo" antes mencionado incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, y similares.

Los ejemplos del "grupo heterociclilcarbonilo" del "grupo heterociclilcarbonilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" antes mencionado incluyen nicotinoi o, isonicotinoilo, tenoilo (por ejemplo, 2-tenoilo, 3-tenoilo), furoilo (por ejemplc, 2-furoilo, 3-furoilo), morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, indolilcarbonilo y

similares.

Los ejemplos del "grupo heterociclilcarbamoilo" del "grupo heterociclilcarbamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" antes mencionado incluyen morfolinocarbamoilo, piperidinocarbamoilo, piridilcarbamoilo (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo), tienilcarbamoilo (por ejemplo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo), indolilcarbamoilo, y similares.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alquilsulfonilo opcionalmente halogenado" antes mencionado incluyen un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, ter-butilsulfonilo) que tiene opcionalemente 1 a 5, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo) y similares. Los ejemplos específicos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y similares.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alquil-carbonilamiro opcionalmente halogenado" antes mencionado incluyen un grupo C_{1-6} alquil-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino) que tiene opcionalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo) y similares. Los ejemplos específicos incluyen acetilamino, trifluoroacetilamino, propanoilamino, butanoilamino, y similares.

Los ejemplos del substituyente del "grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente un substituyente(s)", "grupo heterociclilcarbonilo que tiene opcionalmente un

substituyente(s)" y "grupo heterociclilcarbamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" antes mencionado incluyen un substituyente seleccionado del siguiente grupo B substituyente, y similares.

[Grupo B Substituyente]

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo),

(2) un grupo C_{1-3} alquilenodioxi (por ejemplo, mtilenodioxi, etilenodioxi),

(3) un grupo nitro,

(4) un grupo ciano,

(5) un grupo oxo,

(6) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado,

(7) un grupo carbamoil-C_{1-6} alquilo (por ejemplo, carbamoilmetilo),

(8) un grupo C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente halogenado,

(9) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo),

(10) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo),

(11) un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado,

(12) un grupo C_{1-6} alquiltio opcionalmente halogenado,

(13) un grupo hidroxi,

(14) un grupo amino,

(15) un grupo mono- o di-C_{1-6} alquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),

(16) un grupo formilo,

(17) un grupo carboxi,

(18) un grupo carbamoilo,

(19) un grupo tiocarbamoilo,

(20) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo opcionalmente halogenado,

(21) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo,

(22) un grupo C_{2-6} alqueniloxi-carbonilo (por ejemplo aliloxicarbonilo),

(23) un grupo C_{6-14} aril-carbonilo (por ejemplo benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo),

(24) un grupo mono- o di-C_{1-6} alquilcarbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo),

(25) un grupo mono- o di-C_{6-14} aril C_{1-6} alquil-carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo),

(26) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo opcionalmente halogenado,

(27) un grupo C_{6-14} arilsulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo),

(28) un grupo sulfamoilo,

(29) un grupo mono- o di-C_{1-6} alquil-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo),

(30) un grupo formilamino,

(31) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilamino opcionalmente halogenado,

(32) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino),

(33) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

(34) un grupo C_{1-6} alquil-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi),

(35) un grupo C_{1-6} alcoxi-carboniloxi (por ejemplo,

metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarbonilosi, butoxicarboniloxi),

(36) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, tiadiazolilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo,

(37) un grupo dihidropirazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo y un grupo oxo,

(38) un grupo piperazinilo que tiene 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo,

(39) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo oxo,

(40) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo imidazolilo y un grupo triazolilo,

(41) un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(42) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino,

(43) un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo C_{1-6} alquilo,

(44) un grupo fenoxi,

(45) un grupo fenilcarbonilamino,

(46) un grupo benciloxicarbonilamino, y

(47) un grupo bencilamino.

El número de substituyentes es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de substituyentes es de dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente

halogenado" antes mencionado incluyen un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo) que tiene opcionalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo). Los ejemplos específicos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropenti o, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo, y similares.

Los ejemplos del "grupo C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente halogenado" antes mencionado incluyen un grupo C_{3-6} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo), y similares. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-diclorociclohexilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclopentilo, 4-clorociclohexilo, y similares.

Los ejemplos de cada uno del "grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado", "grupo C_{1-6} alquiltio opcionalmente halogenado", "grupo C_{1-6} alquil-carbonilo opcionalmente halogenado", "grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo", "grupo C_{1-6} alquilsulfonilo opcionalmente halogenado" y "grupo C_{1-6} alquil-carbonilamino opcionalmente halogenado" antes mencionados incluyen los ejemplificados como el "substituyente" del "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" antes mencionado.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s)" para A, R, Y^1, Y^2 o Y^3, y el "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s)" ejemplificado como el

substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3 incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático, y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, cada uno de los cuales contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Aquí, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen un grupo heterocíclico aromático de 4 a 14 miembros (preferentemente 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y similares. Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico tal como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilc, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, piranilo, y similares;

un grupo heterocíclico aromático policíclcio fusionado (preferentemente bicíclico o tricíclico) tal como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, nafto[2,3-b]tiofenilo, fenoxati-inilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo (por ejemplo, 1,8-naftiridinilo), quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalimido, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, tienopiridilo, etc., y similares.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático",

incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 14 miembros (preferentemente 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y similares. Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico no aromático", incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico tal como azetidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepanilo, azepinilo, azocanilo, diazocanilo, y similares;

un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado (preferentemente bicíclico o tricíclico) tal como dihidrobenzofuranilc, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilc, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencisotiazol lo, dihidronafto[2,3-b]tiofenilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, tetrahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilc, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tet·ahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilc, octahidroisoquinolilo, y similares.

Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico

puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo y similares.

Los ejemplos del substituyente del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s)" incluyen substituyentes seleccionados del grupo B substituyente antes mencionado y similares.

El número de los substituyentes es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de substituyentes es dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos del grupo acilo del grupo "acilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" ejemplificado como el substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3 incluyen $-COR^{1A}$, $-CO-OR^{1A}$, $-SO_2R^{1A}$, $-SOR^{1A}$, $-PO(OR^{1A})(OR^{2A})$ en donde R^{1A} y R^{2A} cada uno son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico, y similares.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" para R^{1A} o R^{2A} incluyen los "grupos hidrocarburo" ejemplificados para el "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" ejemplificado como el substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3. El grupo hidrocarburo es preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquenilo, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo C_{3-8} cicloalquenilo, un grupo C_{6-14} arilo, un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo, y similares.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" para R^{1A} o R^{2A} incluyen los "grupos heterocíclicos" ejemplificados para el "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s)" ejemplificado como el substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3. El grupo heterocíclico es preferentemente tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y

similares.

El grupo acilo tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes en la posición(s) substituible. Los ejemplos de dicho substituyente incluyen un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo); un grupo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi); un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo); un grupo nitro; un grupo hidroxi; un grupo amino (por ejemplo, metilamino, dimetilamino) opcionalmente mono- o di-substituido por un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo; un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilamino (por ejemplo, ter-butoxicarbonilamino), y similares.

Los ejemplos preferidos del grupo acilo incluyen un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, hexanoilo), un grupo C_{2-6} alquenil-carbonilo (por ejemplo, crootonilo), un grupo C_{3-8} cicloalquil-carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo C_{3-8} cicloalquenil-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexanocarbonilo), un grupo C_{6-14} aril-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoil, 2-naftoilo), un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo), un grupo heterociclilcarbonilo no aromático (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo), un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, un grupo C_{6-14} ariloxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi-carbonilo

(por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo), un grupo C_{1-6} alquilsulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), un grupo C_{6-14} arilsulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo,), un grupo fosfono, un grupo mono- o di-C_{1-6} alquilfosfono (por ejemplo, dimetilfosfono, dietilfosfono, di-isopropilfosfono, dibutilfosfono), y similares.

Los ejemplos del "grupo amino que tiene opcionalmente un substituyente(s)", "grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" y "grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" ejemplificado como el substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3 incluyen un grupo amino, un grupo carbamoilo y un grupo sulfamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 o 2 substituyentes seleccionados de

(1) el "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" y "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s)", cada uno ejemplificado como el substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3; y

(2) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente 1 o 2 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo), un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo) y un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo (por ejemplo, bencilo). Cuando el átomo de nitrógeno que constituye el grupo amino, el grupo carbamoilo y el grupo sulfamoilo es substituido por dos substituyentes, los substituyentes pueden formar, junto con el átomo nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno. Los ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" incluyen un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, y

47

contiene opcionalmente en forma adicional 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxigeno. Los ejemplos preferidos del heterociclo que contiene nitrógeno incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, y similares.

El "grupo amino que tiene opcionalmente un substituyente(s)', "grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)' y "grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" son preferentemente un grupo amino, un grupo carbamoilo y un grupo sulfamoilo, respectivamente, cada uno de los cuales tiene opcionalmente "1 o 2 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquenilo, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquinilo, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo C_{6-14} arilo, un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo, un grupo C_{6-14} aril-carbonilo, un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquil-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C_{1-6} alquil-carbamoilo y un grupo mono- o di-C_{6-14} aril C_{1-6} alquil-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo), un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, un grupo hidroxi, un grupo nitro, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Los ejemplos preferidos del grupo amino que tienen opcionalmente un substituyente(s), incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-C_{1-6} alquilamino (por ejemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino),

un grupo mono- o di-C_{2-6} alquenilamino (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono- o di-C_{3-8} cicloalquilamino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-C_{6-14} arilamino (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di-C_{6-14} alquilamino (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-carbonilamino (C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado) (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-C_{6-14} aril-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di-C_{6-14} aril C_{1-6} alquil-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterociclilcarbonilamino aromático (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di-heterociclilcarbonilamino no aromático (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-C_{1-6} alcoxi-carbonilamino (por ejemplo, ter-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclilamino aromático (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo amino (mono- o di-C_{1-6} alquil-carbamoilo) (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo amino (mono- o di-C_{6-14} aril C_{1-6} alquil-carbamoilo) (por ejemplo, bencilcarbamoilamino) y similares.

Los ejemplos preferidos del grupo carbamoilo que tienen opcionalmente un substituyente(s) incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C_{1-6} alquil-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C_{2-6} alqueni -carbamoilo (por ejemplo, dilailcarbamoilo), un grupo mono- o di-C_{3-8} cicloalquil-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C_{6-14} aril-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C_{6-14} aril C_{1-6} alquil-cabamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo, fenetilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C_{1-6}

alquil-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C_{6-14} aril-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo), un grupo heterociclilcarbamoilo aromático (por ejemplo, piridilcarbamoilo), y un grupo heterociclilcarbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, morfolinocarbonilo).

Los ejemplos preferidos del grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s) incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-C_{1-6} alquilsulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C_{2-6} alquenil-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C_{3-8} cicloalquil-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C_{6-14} aril-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C_{3-14} aril C_{1-6} alquil-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C_{1-6} alquil-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C_{6-14} aril-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo), un grupo heterociclilsulfamoilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)romático (por ejemplo, piridilsulfamoilo), y similares.

Los ejemplos del "grupo hidroxi que tiene opcionalmente un substituyente(s)" y "grupo sulfanilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" ejemplificado como el substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3 incluyen un grupo hidroxi y un grupo sulfanilo, teniendo cada uno opcionalmente un substituyente seleccionado del "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s)", "grupo acilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" y "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente

un substituyente(s)" cada uno ejemplificado como el substituyente para Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Z^1, Z^2 o Z^3.

El "grupo hidroxi que tiene opcionalmente un substituyente(s)" y "grupo sulfanilo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" son preferentemente un grupo hidroxi y un grupo sulfanilo, cada uno teniendo opcionalmente el "substituyente seleccionado de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquenilo, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo C_{6-14} arilo, un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo un grupo C_{6-14} aril-carbonilo y un grupo heterocíclico aromático, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, floro, cloro, bromo, yodo), un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, un grupo hidroxi, un grupo nitro, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Los ejemplos preferidos del grupo hidroxi que tiene opcionalmente un substituyente(s) incluyen un grupo hidroxi, un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi), un grupo C_{2-6} alqueniloxi (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo C_{3-8} cicloalquiloxi (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo C_{6-14} ariloxi (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo C_{1-6} alquil-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo C_{6-14} aril-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo heterocicliloxi aromático (por ejemplo, piridiloxi), y similares.

Los ejemplos preferidos del grupo sulfanilo que tiene opcionalmente un substituyente(s) incluyen un grupo sulfanilo, un grupo C_{1-6} alquiltio (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio,

isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, hexiltio), un grupo C_{2-6} alqueniltio (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo C_{3-8} cicloalquiltio (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo C_{6-14} ariltio (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiltio (por ejemplo, benciltio, fenetiltio), un grupo C_{1-6} alquil-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo C_{6-14} aril-carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterociclíltio aromático (por ejemplo, piridiltio), y similares.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo acíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s)" para X incluyen

(1) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo),

(2) un grupo C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo),

(3) un grupo C_{2-6} alquinilo (por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butinilo), y similares.

Los ejemplos del substituyente del "grupo hidrocarburo acíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s)" para X incluyen los substituyentes seleccionados del grupo A substituyente antes mencionado, y similares.

El número de los substituyentes es, por ejemplo, 1 a 5, preferentemente 1 a 3. Cuando el número de substituyentes es dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos del "grupo cíclico saturado" del "grupo cíclico saturado que tiene opcionalmente un substituyente(s)"

para X incluyen

(1) un grupo C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo),

(2) un grupo heterocíclico saturado de 4 a 14 miembros (preferentemente 4 a 8 miembros, más preferentemente 5 o 6 miembros) (por ejemplo, azetidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo tiazepanilo, azocanilo, diazocanilo) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y similares.

Los ejemplos del substituyente del "grupo cíclico saturado que tiene opcionalmente un substituyente(s)" para X incluyen los substituyentes seleccionados del grupo B substituyente antes mencionado, y similares.

El número de los substituyentes es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de los substituyentes es dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos del "anillo" del "anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" formado opcionalmente mediante A y R, unidos entre si, junto con el carbonilo o átomo de carbono adyacente incluyen un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 2-oxopirrolidina, 2-oxopiperidina, 2-oxopiperazina, 3-oxomorfolina, 3-oxotiomorfolina), y un heterociclo de 4 a 10 miembros (por ejemplo, dihidroisoindol), que contiene cada uno un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, y contiene opcionalmente en

forma adicional un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y que tiene 1 o 2 grupos oxo, y similares.

Los ejemplos del substituyente del "anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" formado opcionalmente por A y R unidos entre si, incluyen los substituyentes seleccionados del grupo B substituyente antes mencionado, y similares.

El número de los substituyentes es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de los substituyentes es dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos del "anillo" del "anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" opcionalmente formado mediante Q^1 y Q^2, y Q^3 y Q^4, cada uno unido entre si, junto con los átomos de carbono adyacentes incluyen un anillo aromático de 5 o 6 miembros o anillo no aromático que cada uno contiene opcionalmente, como un átomo que constituye el anillo acemás del átomo de carbono, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y similares. Los ejemplos del "anillo aromático" ncluyen benceno, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, oxazol, isotiazo, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirano, y similares. Los ejemplos del "anillo no aromático" incluyen ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno, dihidrotiofeno, dihidrofuran, pirrolina, pirazolina, imidazolina, tiazolina, oxazolina, isotiazolina, isoxazolina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, tetrahidropirazina, dihidropirazina, tetrahidropirimidina, dihidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropiridazina, dihidropiran, y similares.

Los ejemplos del substituyente del "anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" opcionalmente formado

mediante Q^1 y Q^2, y Q^3 y Q^4, cada uno unido entre si, incluyen los substituyentes seleccionados del grupo B substituyente antes mencionado, y similares.

El número de los substituyentes es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de los substituyentes es dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos de "anillo" del anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" opcionalmente formado por X y Y^1, unidos entre si, junto con el átomo de nitrógeno y átomo de carbono adyacente incluyen un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, y que contiene opcionalmente en forma adicional un heteroátomo seleccionado del un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y similares. Los ejemplos del "anillo no aromático que contiene nitrógeno" incluyen pirrolidina, pirazolina, imidazolina, tiazolidina, oxazolidina, isotiazolidina, isoxazolidina, tiazolina, oxazolina, isotiazolina, isoxazolin, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, oxazepano, tiazepano, y similares.

Los ejemplos del substituyente del "anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" opcionalmente formado mediante X y Y^1 unido entre si incluyen los substituyentes seleccionados del grupo B substituyente antes mencionado, y similares.

El número de los substituyentes es, por ejemplo, 1 a 3 Cuando el número de substituyentes es dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos del "anillo" del "anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" opcionalmente formado

mediante Y^1 y Y^2, unidos entre si, junto con el átomo de carbono adyacente incluyen

(1) un anillo de C_{3-8} cicloalcano (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclo-octano),

(2) un anillo de 2,3-dihidroindeno,

(3) un anillo de fluoreno,

(4) un heterociclo no aromático de 4 a 14 miembros (preferentemente 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxigeno, y similares.

Los ejemplos preferidos del "heterociclo no aromát co" incluyen un heterociclo no aromático monocíclico tal como azetidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidrotiazolina, tetrahidroisotiazolina, terahidro-oxazolina, tetrahidroisoxazolina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, tetrahidropirano, azepano, morfoina, tiomorfolina, diazepano, azepina, azocano, diazocano, tetrahidrotiopirano, y similares;

un heterociclo no aromático policíclico fusionado (preferentemente bicíclico o tricíclico) tal como dihidrobenzofurano, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobencisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-b]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina,

tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina, 8-azabiciclo[3.2.1]octano, y similares.

Los ejemplos del substituyente del "anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s)" formado opcionalmente mediante Y^1 y Y^2 unidos entre si, incluyen los substituyentes seleccionados del grupo B substituyente antes mencionado, y similares.

El número de los substituyentes es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de los substituyentes es dos o más, los substituyentes respectivos pueden ser los mismos o diferentes.

Preferentemente, Q^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo, y Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son un átomo de hidrógeno.

Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son más preferentemente un átomo de hidrógeno.

Z^1, Z^2 y Z^3 cada uno son preferentemente un átomo de hidrógeno.

A es preferentemente un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s), más preferentemente,

(1) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, bifenililo) que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 5 átomos de halógeno,

(c) un grupo C_{6-14} ariloxi,

(d) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi,

(e) un grupo C_{6-14} aril-carbonilamino,

(f) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilamino, y

(g) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidilo) que contiene, como un átomo que

constituye el anillo además del átomo de carbono, uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un grupo oxo,

(2) un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi-carbonilamino, o

(3) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquil C_{6-14} arilo.

R es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo, más preferentemente, un átomo de hidrógeno.

X es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido por un grupo C_{3-6} cicloalquilo, más preferentemente, un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo, preferentemente en forma adicional, un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-20} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo amino, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo fenilo, un grupo feniloxi y un grupo benciloxi,

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(4) un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-3} alquilenodioxi y un grupo di-C_{1-6} alquilamino,

(5) un grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi,

(6) un grupo naftilo,

(7) un grupo bifenililo,

(8) un grupo tieni o,

(9) un grupo imidazolilo,

(10) un grupo tiazolilo,

(11) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo,

(12) un grupo imidazopiridilo,

(13) un grupo imidazotiazolilo,

(14) un grupo tienopiridilo, o

(15) un grupo 1,3-naftiridinilo.

En otra modalidad preferida, Y^1, Y^2 y Y^3, cada uno son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-20} que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un grupo amino,

(b) un grupo C_{1-6} alcoxi,

(c) un grupo C_{6-14} ariloxi, y

(d) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquiloxi,

(3) un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

(4) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, nftilo, bifenilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo C_{1-6} alcoxi, y

(c) un grupo C_{1-3} alquilenodioxi,

(5) un grupo C_{6-14} aril C_{1-6} alquilo, o

(6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo piridilo, tienilo) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi.

También es preferida una modalidad en donde X y Y^1 se unen entre si para formar, junto con el átomo de nitrógeno y

átomo de carbono adyacente, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidina) que contiene un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, y que contiene opcionalmente en forma adicional un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Cuando X y Y^1 se unen entre si para formar, junto con el átomo de nitrógeno y átomo de carbono adyacente, un anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s), Y^2 y Y^3 cada uno son preferentemente un átomo de hidrógeno.

También es preferida una modalidad en donde Y^1 y Y^2 se unen entre si para formar, junto con el átomo de carbono adyacente,

un anillo de C_{3-8} cicloalcano,

un anillo de pirrolidina,

un anillo de piperidina,

un anillo de tetrahidopirano,

un anillo de 2,3-dihidroindeno,

un anillo de fluoreno,

un anillo de 8-azabiciclo[3.2.1]octano, o

un anillo de tetrahidrotiopirano, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo fenilo,

(3) un grupo C_{3-6} cicloalquilo,

(4) un grupo oxo,

(5) un grupo fenilo,

(6) un grupo C_{2-6} alqueniloxi, y

60

(7) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo.

También es preferida una modalidad en donde Y^1 y Y^2 se unen entre si para formar, junto con el átomo de carbono adyacente,

(1) C_{3-8} cicloalcano (por ejemplo, cicloheptano, ciclooctano),

(2) 2,3-dihidroinceno,

(3) fluoreno, o

(4) un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidina) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente 1 a 3 substituyentes seleccionados de

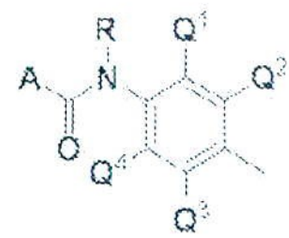
(a) un grupo C_{1-6} alquilo,

(b) un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquilo, y

(c) un grupo C_{2-6} alqueniloxi-carbonilo-.

Cuando Y^1 y Y^2 son opcionalmente unidos entre si para formar, junto con el átomo de carbono adyacente, un anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s), X y Y^3 cada uno son preferentemente un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I), la configuración de un sustituyente representado por la fórmula



y un substituyente representado por la fórmula $-N(X)-C(Y^1)(Y^2)(Y^3)$ en un anillo de ciclopropano, es preferentemente una forma trans en lugar de una forma cis.

Los ejemplos preferidos específicos del compuesto (I)

incluyen el siguiente compuesto

Compuesto A

Compuesto (I) en donde

A es

(1) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, bifenililo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 5 átomos de halógeno,

(c) un grupo C_{6-14} ariloxi,

(d) un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquiloxi,

(e) un grupo C_{6-14} aril-carbonilamino,

(f) un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquilamino, y

(g) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidinilo) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un grupo oxo,

(2) un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquiloxi-carbonilamino, o

(3) un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquilo C_{6-14} arilo;

R es un átomo de hidrógeno;

Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 cada uno son un átomo de hidrógeno;

X es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

Y^1, Y^2 y Y^3 cada uno es independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo C_{1-20} que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de,

(a) un grupo amino,

62

(b) un grupo C_{1-6} alcoxi,

(c) un grupo C_{3-14} ariloxi, y

(d) un grupo C_{3-14} arilo C_{1-6} alquiloxi,

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(4) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenililo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo C_{1-6} alcoxi, y

(c) un grupo C_{1-3} alquilenodioxi,

(5) un grupo C_{3-14} arilo C_{1-6} alquilo, o

(6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi;

X y Y^1 son unidos opcionalmente entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono adyacentes, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidina) que contiene un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, y que contiene opcionalmente en forma adicional un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno;

Y^1 y Y^2 son opcionalmente unidos entre sí para formar, junto con el átomo de carbono adyacente,

(1) un C_{3-8} cicloalcano (por ejemplo, cicloheptano, ciclooctano),

(2) 2,3-dihidroindeno,

(3) fluoreno, o

(4) un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidina) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo,

(b) un grupo C_{6-14} arilo C_{1-6} alquilo, y

(c) un grupo C_{2-6} alqueniloxi-carbonilo; y

Z^1, Z^2 y Z^3 cada uno son un átomo de hidrógeno.

La sal del compuesto (I) es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de dicha sal incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

Los ejemplos preferidos de sales con bases inorgánicas incluyen sales de metal álcali tal como sales de sodio, sales de potasio y similares; sales de metal de tierra álcali tal como sales de calcio, sales de magnesio y similares; sales de aluminio; y sales de amonio.

Los ejemplos preferidos de sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilenodiamina y similares.

Los ejemplos preferidos de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferidos de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico,

ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Los ejemplos preferidos de sales con aminoácidos, ácidos, incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

La sal del compuesto (I) es preferentemente una sal con un ácido inorgánico (preferentemente, ácido hidroclórico) o un ácido orgánico (preferentemente, ácido trifluoroacético).

El compuesto (I) también se puede utilizar como un profármaco. Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte al compuesto (I) debido a una reacción debido a una enzima, ácido gástrico, etc., bajo la condición fisiológica en el cuerpo vivo, esto es, un compuesto que se convierte al compuesto (I) con oxidación, reducción, hidrólisis y similares de acuerdo con una enzima; un compuesto que se convierte al compuesto (I) mediante hidrólisis, etc., debido al ácido gástrico, y similares. Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y ter-butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación,

fumarilación, alanilación y dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxicarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxicarboniletilo y metilamidación) y similares. Cualquiera de estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) a través de un método conocido per se.

El profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte al compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas tal como se describen en la Publicación de Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecular Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

El compuesto (I) puede ser etiquetado con isótopo (por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, ^{11}c, ^{18}F) y similares.

El compuesto (I) etiquetado o sustituido por un isótopo se puede utilizar, por ejemplo, como un seguidor para Tomografía de Emisión de Positrón (PET) (seguidor PET) y es útil en el campo de el diagnóstico médico, y similares.

El compuesto (I) puede ser un anhidrato o un hidrato. El compuesto (I) puede ser un solvato o un no solvato. Además, el compuesto (I) puede ser un compuesto deuterado.

El compuesto (I) puede ser un cristal, y tanto un cristal solo como las mezclas de cristal están comprendidas en el compuesto (I). Los cristales pueden ser producidos mediante cristalización de acuerdo con métodos de cristalización

conocidos per se.

Además, el compuesto (I) puede ser un cocristal o sal de cocristal farmacéuticamente aceptable. Aquí, el cocristal o la sal de cocristal significa una substancia cristalina que consiste en dos o más substancias particulares que son sólidas a temperatura ambiente, teniendo cada una diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad y estabilidad). El cocristal y la sal de cocristal se pueden producir mediante método de cocristalización conocido per se.

Cuando el compuesto (I) incluye isómeros tal como isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros, isómeros de rotación, isómeros geométricos y similares, uno de los isómeros y la mezcla también están comprendidos en el compuesto (I).

El compuesto (I) o un profármaco del mismo (en lo sucesivo abreviado simplemente como el compuesto de la presente invención) tiene baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad), y se puede utilizar como tal o en la forma de una composición farmacéutica (en la presente especificación, algunas veces será abreviado como "medicamento de la presente invención") después de mezclarse con un transportador farmacológicamente aceptable, etc., a mamíferos (por ejemplo, humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono) como un agente para la profilaxis o tratamiento de varias enfermedades que se mencionan más adelante.

Como un transportador farmacéuticamente aceptable en la presente invención, se utilizan substancias transportadoras orgánicas o inorgánicas comunes, como materias primas de la formulación. Se agregan transportadores como vehículos,

ajonjolí, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos preferidos de los agentes de solubilización son como se indica: polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

Los ejemplos preferidos del agente de suspensión incluyen tensoactivos tales como trietanolamina de estearilo, sulfato laurilo de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos y aceite de castor hidrogenado de polioxietileno.

Los ejemplos preferidos de los agentes de isotonización incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos preferidos del agente de amortiguación incluyen soluciones de amortiguación tales como fosfatos, acetatos, carbonatos y citratos.

Los ejemplos preferidos del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos preferidos del conservador incluyen p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos preferidos de antioxidantes incluyen sulfitos y ascorbatos.

Los ejemplos preferidos de los colorantes incluyen tintas de alquitrán comestibles solubles en agua (por ejemplo, tintas

comestibles tales como Rojo No. 2 y No. 3, Amarillo No. 4 y No. 5, Azul No. 1 y 2 etc.); tintas insolubles en agua (por ejemplo, sales de aluminio de las tintas de alquitrán comestibles solubles en agua antes mencionadas), y tintas naturales (por ejemplo, β-caroteno, clorofila, rojo de óxido férrico).

Los ejemplos preferidos de edulcorantes incluyen sacarina de sodio, glicirrizinato de dipotasio, aspartame y estevia.

Los ejemplos de la forma de dosificación del medicamento de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como tabletas (incluyendo tableta sublingual, tableta de desintegración oral), cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), gránulo, polvo, trocisco, jarabe, emulsión, suspensión y similares; y agentes parenterales tales como inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión de goteo), preparación externa (por ejemplo, preparación dérmica, ungüento), supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), pelet, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), gotas para los ojos y similares, que se pueden administrar en forma segura respectivamente, oral o parenteralmente.

Estas preparaciones pueden ser una preparación de control de liberación (por ejemplo, microcápsula de liberación sostenida) tal como una preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida y similares.

El medicamento de la presente invención se puede fabricar a través de métodos comunes en el campo de la tecnología de la formulación, por ejemplo, los métodos descritos en la Farmacopea Japonesa, y similares.

El contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención varía con base en las

formas de dosificación, o dosificaciones del compuesto de la presente invención, y similares. Por ejemplo, es de aproximadamente 0.1 a 100% en peso.

El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora LSD1 superior y se puede utilizar como un agente profiláctico o terapéutico para diversas enfermedades en mamíferos (por ejemplo, humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono). Además, ya que el compuesto de la presente invención muestra baja actividad inhibidora de oxidasa de monoamina A (MAO-A) y oxidasa de monoamina B (MAO-B) y alta selectividad LSD1, origina menos efectos secundarios.

Además, el compuesto de la presente invención se espera que muestre, después de la transferencia en el cerebro, la supresión de una disminución en la metilación de la histona H3K4 y la supresión de una disminución en expresión de mARN Gad1, que se derivan de la inhibición de LSD1. Como resultado, también es útil como un medicamento basado en acciones superiores de la activación de nervios, incremento de plasticidad neural, promoción de neurogenesis y promoción de producción BDNF.

El compuesto de la presente invención puede utilizarse como un agente profiláctico o terapéutico para cáncer. Los ejemplos de cáncer incluyen cáncer de seno, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de lengua, cáncer de faringe, cáncer de cerebro, neurinoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de ducto biliar, cáncer de cuerpo uterino, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de vejiga urinaria,

cáncer de piel, hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer de tiroide, tumor de huesos, fibroma vascular, retinoblastoma, cáncer de pene, cáncer sólido pediátrico, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi derivado de SIDA, tumor maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma y leucemia. Entre éstos, el compuesto se puede utilizar preferentemente para cáncer de próstata, leucemia y linfoma maligno.

Se sabe que el nivel de H3K4me2, el cual es un substrato de LSD1 y la mejoría de memoria están correlacionadas (Nature 2007, Vol. 447, página 175) y el compuesto de la presente invención que tiene una acción inhibidora de LSD1 superior también se puede utilizar como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central. Es útil como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades tales como

(1) enfermedades psiquiátricas, [por ejemplo, depresión, depresión mayor, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo temporal y similares), depresión recurrente, depresión postparto, trastorno de estrés, síntoma de depresión, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, síndrome de ansiedad, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo, síndrome de estrés post-traumático, trastorno de tensión post-traumático, síndrome de Tourette, autismo, síndrome frágil X, síndrome de Rett, trastorno de ajuste, trastorno bipolar, neurosis, esquizofrenia, síndrome de fatiga crónica, neurosis de ansiedad, neurosis compulsiva, trastorno de pánico, epilepsia, síntoma de ansiedad, estado mental ansioso, anormalidad

emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, vago, adicción, falta de impulso sexual, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), depresión mayor psicótica, depresión mayor refractaria, depresión resistente al tratamiento.

(2) Enfermedades neurodegenerativas [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia por multiinfarto, demencia frontotemporal, demencia frontotemporal con Parkinsonismo, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, enfermedad de Down, demencia vascular, parkinsonismo postencefalítico, demencia con cuerpo de Lewy, demencia por HIV, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de neurogenesis motora (MND), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de prion, parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple],

(3) trastornos de memoria y cognición relacionados con la edad [por ejemplo, trastornos de memoria relacionados con la edad, demencia senil]

(4) trastornos del sueño [por ejemplo, trastornos de sueño intrínseco (por ejemplo, insomnio psicofisiológico y similares), trastornos de sueño extrínseco, trastornos del ritmo circadiano (por ejemplo, síndrome de cambio de zona horaria (desadaptación horaria), trastorno de sueño por cambio de trabajo, patrón de sueño-despertar irregular, síndrome de fase de sueño retardado, síndrome de fase de sueño avanzado, sin sueño-despertar en 24 horas y similares), parasomnia, trastornos del sueño asociados con trastorno psiquiátrico o médico interno (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, neurosis

por ansiedad), insomnio por tensión, insomnio, neurosis por insomnio, síndrome de apnea del sueño], depresión respiratoria originada por anestésicos, enfermedad traumática o enfermedad neurodegenerativa y similares,

(6) lesión cerebral traumática, apoplejía cerebral, anorexia neurótica, trastorno de alimentación, anorexia nerviosa, hiperorexia, otros trastornos alimenticios, dependencia de alcohol, abuso de alcohol, amnesia alcohólica, paranoia por alcohol, preferencia por alcohol, retiro de alcohol, insanidad alcohólica, intoxicación por alcohol, celos alcohólicos, manía alcohólica, trastorno psiquiátrico por dependencia al alcohol, insanidad alcohólica, farmacofilia, farmacofobia, farmacomanía, retiro de fármacos, migraña, dolor de cabeza por tensión, dolor de cabeza catatónico, neuropatía diabética, obesidad, diabetes, espasmo muscular, enfermedad de Meniere, ataxia autónoma, alopecia, glaucoma, pérdida de audición, hipertensión, enfermedad cardíaca, taquicardia, falla cardíaca congestiva, hiperventilación, asma bronquial, apnea, síndrome de muerte infantil repentina, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, impotencia, trastorno climatérico, infertilidad, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia originado por infección de VIH, síndrome de inmunodeficiencia originado por estrés, meningitis cerebroespinal, acromegalia, incontinencia, síndrome metabólico, osteoporosis, úlcera péptica, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, trastorno gastrointestinal por tensión, vómito por tensión, úlcera por tensión, diarrea, constipación, íleo postoperativo y similares.

El compuesto de la presente invención es particularmente útil como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades tales como esquizofrenia, enfermedad de

Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y similares.

Ya que el compuesto de la presente invención tiene una actividad y acción inhibidora de LSL1 superior, se espera que muestre un efecto de tratamiento superior para las enfermedades antes mencionadas.

La dosificación del compuesto de la presente invención varía dependiendo de los sujetos de administración, las rutas de administración, enfermedades objetivo, síntomas y similares. Por ejemplo, para administración oral a pacientes adultos con cáncer, generalmente una dosis simple es de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0.1 a 50 mg/kg de peso corporal, preferentemente en forma adicional 0.5 a 20 mg/kg de peso corporal, y esta dosificación se administra preferentemente 1 a 3 veces al día.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un medicamento tal como un agente quimioterapéutico, agente inmunoterapéutico, medicamento que inhibe acciones del factor de crecimiento celular y receptor del mismo (en lo sucesivo será abreviado como fármaco concomitante).

Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se puede lograr un efecto superior, tal como,

(1) la dosis, puede ser reducida en comparación con la administración simple del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,

(2) el fármaco que será combinado con el compuesto de la presente invención puede ser seleccionado de acuerdo con la condición de los pacientes (caso leve, caso severo y similares),

(3) el período de tratamiento puede ajustarse a más

tiempo seleccionando un fármaco concomitante que tiene diferente acción y mecanismo al del compuesto de la presente invención,

(4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido seleccionando un fármaco concomitante que tiene diferente acción y mecanismo a la del compuesto de la presente invención,

(5) se puede producir un efecto sinérgico a través de un uso combinado del ccmpuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

En lo sucesivo el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante utilizados en combinación son referidos como el "agente de combinación de la presente invención".

Cuando se utiliza el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo, se puede administrar en forma simultánea a un sujeto de administración, o se puede administrar en diferentes momentos. La dosificación del fármaco concomitante puede tenerse de acuerdo con la dosis clínicamente uti izada, y puede ser seleccionada en forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, ruta de administración, enfermedad, combinación y similares.

El modo de administración del agente de combinación de la presente invención no está particularmente restringido, y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen en la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes métodos:

(1) administración de una preparación simple obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de los dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, los cuales han sido producidos por separado, a través de la misma ruta de administración, (3) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que han sido producidos por separado a través de la misma ruta de administración en una forma escalonada, (4) la administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, a través de diferentes rutas de administración, (5) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y fármaco concomitante, que se han producido por separado a través de diferentes rutas de administración en una forma escalonada (por ejemplo, la administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar en forma adecuada con base en la dosis empleada en situaciones clínicas. La proporción de mezclado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede determinar en forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, ruta de administración, enfermedad objetivo, síntoma, combinación y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención, difiere dependiendo de la forma de una preparación,

y normalmente de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50% en peso, preferentemente en forma adicional de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20% en peso, con base en la preparación.

El contenico del fármaco concomitante en el agente de combinación de 'a presente invención, difiere dependiendo de la forma de una preparación, y normalmente de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50% en peso, preferentemente en forma adicional de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20% en peso, con base en a preparación.

El contenido de aditivos, tal como un transportador y similares en el agente de combinación de la presente invención, difiere dependiendo de la forma de preparación, y normalmente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 99.99% en peso, preferentemente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 90% en peso, con base en la preparación.

Cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan por separado en preparaciones, los contenidos de los mismos son similares a los anteriores.

Los ejemplos del agente quimioterapéutico incluyen agentes de alquilación (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, clorhidrato de mostaza de nitrógeno-N-óxido, cloranbutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocuona, tosilato ce improsulfan, busulfan, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalan, dacarbazina, ranimustina, estramustina de fosfato sodio, trietilenomelamina de carmustina, lomustina,

estreptozocina, pipobroman, etoglucid, carboplatina, cisplatina, miboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfan, trofosfamida, zinostatina de estimalamer, adozelesina, cistemustina, bizelesina), antagonistas metabólicos (por ejemplo, mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribosida, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, enocitabina, citarabina, citarabina de ocfosfato, clorhidrato de ancitabina, fármaco 5-FU (por ejemplo, 5 fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, gallocitabina, emitefur, capecitabina), aminopterina, nelzarabina, leucovorin de calcio, tabloide, butocina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, bendamustina), antibióticos antitumor (por ejemplo, actinomicina D, actinomicina C, mitomicina C, cromomicina A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, clorhidrato de epirrubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorrubicina, clorhidrato de mitoxantrona, clorhidrato de idarrubicina) y agentes antitumor derivados de plantas (por ejemplo, etoposida, fosfato de etoposida, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, teniposida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina).

Los ejemplos del agente inmunoterapéutico incluye picibanil, crestina, esquizofilan, lentinan, ubenimex, interferón, interleucina, factor de estimulación de colonia de macrófago, factor de estimulación de colonia de granulocito, eritropoyetina,

linfotoxina, vacuna BCG, corinebacterio parvum, levamisol, polisacárido K, procodazol y anticuerpo anti-CTLA4.

Los ejemplos del "medicamento que inhibe las acciones del factor de crecimiento celular y el receptor del mismo" incluyen anticuerpo anti-VEGF (por ejemplo, Bevacizumab), anticuerpo anti-HER2 (por ejemplo, Trastuzumab, Pertuzumab), anticuerpo anti-EGFR (por ejemplo, Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab), anticuerpo anti-VEGFR, anticuerpo anti-HGF, mesilato de Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]quinazolina (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tandutinib, 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-[4-(1-pirrolidinil)butil]ureido]isotiazol-4-carboxamida (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetilamino)piridina-3-carboxamida (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, N-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilsulfanil]fenil]ciclopropanocarboxamida (VX-680), fosfato de 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etilo (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-primido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoico (MLN-8054), sal de sodio de N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina (ON-1910Na), 4-[8-ciclopentil-7(R)-etil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridin-2-ilamino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (BI-2536), éster 2-hidroxietílico de ácido 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-carbohidroxámico (AZD-6244),

N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-0325901) y everolimus (RAD001).

Los ejemplos del fármaco concomitante para las enfermedades del sistema nervioso central incluyen los siguientes:

benzodiazepina (clordiazepoxida, diazepam, clorazepato de potasio lorazepam, clonazepam, alprazolam etc.), inhibidor de canal de calcio tipo L (pregabalina etc.), antidepresivo tricíclico o tetracíclico (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina etc.), inhibidor de recaptación de serotonina selectiva (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de recaptación de serotonina-noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de desvenlafaxina etc.), inhibidor de recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropion, maleato de setiptilina, agonista 5-HT_3, (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotan etc.), antagonista 5-HT_3 (ciamemazina etc.), bloqueador beta no cardioselectivo (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol etc.), antagonista de histamina H_1 (clorhidrato de hidroxizina etc.), fármaco terapéutico para esquizofrenia (clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de flufenazina, olanzapina, fumarato de quetiapina, risperidona, aripiprazol etc.), antagonista de CRF, otros fármacos antiansiedad (meprobamate etc.), agonista de taquicinina (MK-869, saredutant etc.), medicamento que

actúa en el receptor de glutamato metabotrópico, antagonista CCK, antagonista de adrenalina β3 (clorhidrato de amibegron etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina etc.), inhibidor de canal de calcio tipo N, inhibidor de anhidrasa carbónica II, agonista del sitio de glicina NMDA, antagonista NMDA (memantina etc.), agonista del receptor de benzodiazepina periférica, antagonista de vasopresina, antagonista de vasopresina Vlb, antagonista de vasopresina Vla, inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona de tiroides (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, antagonista inverso de 5-HT_{2A}, inhibidor COMT (entacapona etc.), fármaco terapéutico para trastorno (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato etc.), agonista canabinoide CBI (rimonabant etc.), inhibidor FAAH, inhibidor de canal de sodio, fármaco anti-ADHD (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina etc.), fármaco terapéutico para alcoholismo, fármaco terapéutico para autismo, fármaco terapéutico para síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para espasmos, fármaco terapéutico para síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para dolor de cabeza, fármaco terapéutico para insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, ramelteon, indiplon etc.), fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para miastenia grave, fármaco terapéutico para infarto cerebral, fármaco terapéutico para manía, fármaco terapéutico para hiperinsomnio, fármaco terapéutico para dolor, fármaco terapéutico para distimia, fármaco terapéutico para ataxia autónoma, fármaco terapéutico para disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para migraña,

fármaco terapéutico para jugador patológico, fármaco terapéutico para síndrome de piernas inquietas, fármaco terapéutico para adicción a sustancias, fármaco terapéutico para síndrome relacionado con alcohol, fármaco terapéutico para síndrome de intestino irritable, fármaco terapéutico para enfermedad de Alzheimer (donepezil, galantamina, memantina etc.), fármaco terapéutico para enfermedad de Parkinson, fármaco terapéutico para ALS (riluzol etc., factor neurotrófico etc.), fármaco terapéutico para anormalidad de lípidos tal como fármaco para bajar el colesterol (serie de estatina (sodio pravastatina, atrovastatina, simvastatina, rosuvastatina etc.), fibrato (clofibrato etc.), inhibidor de sintetasa de escualeno), fármaco terapéutico para comportamiento anormal o supresor de dromomanía debido a demencia (sedantes, fármaco antiansiedad etc.), inhibidor de apoptosis, fármaco antiobesidad, fármaco terapéutico para diabetes, fármaco terapéutico para hipertensión, fármaco terapéutico para hipotensión, fármaco terapéutico para reumatismo (DMARD), agente anticáncer, fármaco terapéutico para paratiroide (PTH), antagonista de receptor de calcio, hormona sexual o un derivado del mismo (progesterona, estradiol, benzoato de estradiol etc.), promotor de diferenciación neuronal, promotor de regeneración nerviosa, fármaco antiinflamatorio no esteroidal (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina etc.), esteroides (dexametasona, acetato de cortisona etc.), fármaco anticitocina (inhibidor TNF, inhibidor de cinasa MAP etc.), medicamento de anticuerpos, ácido nucleico o derivados de ácido nucleico, fármaco de aptámero y similares.

El fármaco concomitante antes mencionado se puede utilizar en una combinación de dos o más tipos en una

proporción adecuada.

Cuando el compuesto de la presente invención se utilicé en combinación con un fármaco concomitante, las dosificaciones respectivas pueden ser reducidas dentro de un rango seguro, en consideración de los efectos opuestos de los fármacos respectivos. Como resultado, el efecto opuesto originado por estos agentes puede ser prevenido en forma segura.

El compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con una terapia sin medicamento. Los ejemplos específicos de la terapia sin medicamento incluyen (1) operación; (2) terapia química hipertensiva utilizando angiotensina II y similares; (3) terapia genética; (4) terapia hipertérmica; (5) crioterapia; (6) método de extirpación láser; (7) terapia de radiación y (8) inmunoterapia.

El método de producción del compuesto (I) de la presente invención, se explica a continuación.

El compuesto (I) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método mostrado en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo, y similares.

Los compuestos en los esquemas pueden formar una sal, y los ejemplos de dicha sal incluyen las similares a las sales antes mencionadas del compuesto (I).

Aunque los compuestos obtenidos en cada paso pueden ser utilizados directamente para la siguiente reacción en la forma de una mezcla de reacción o como un producto crudo, se pueden aislar y purificar de una mezcla de reacción de acuerdo con un método convencionalmente conocido, tal como concentraciones, extracción, recristalización, destilado, cromatografía, y similares.

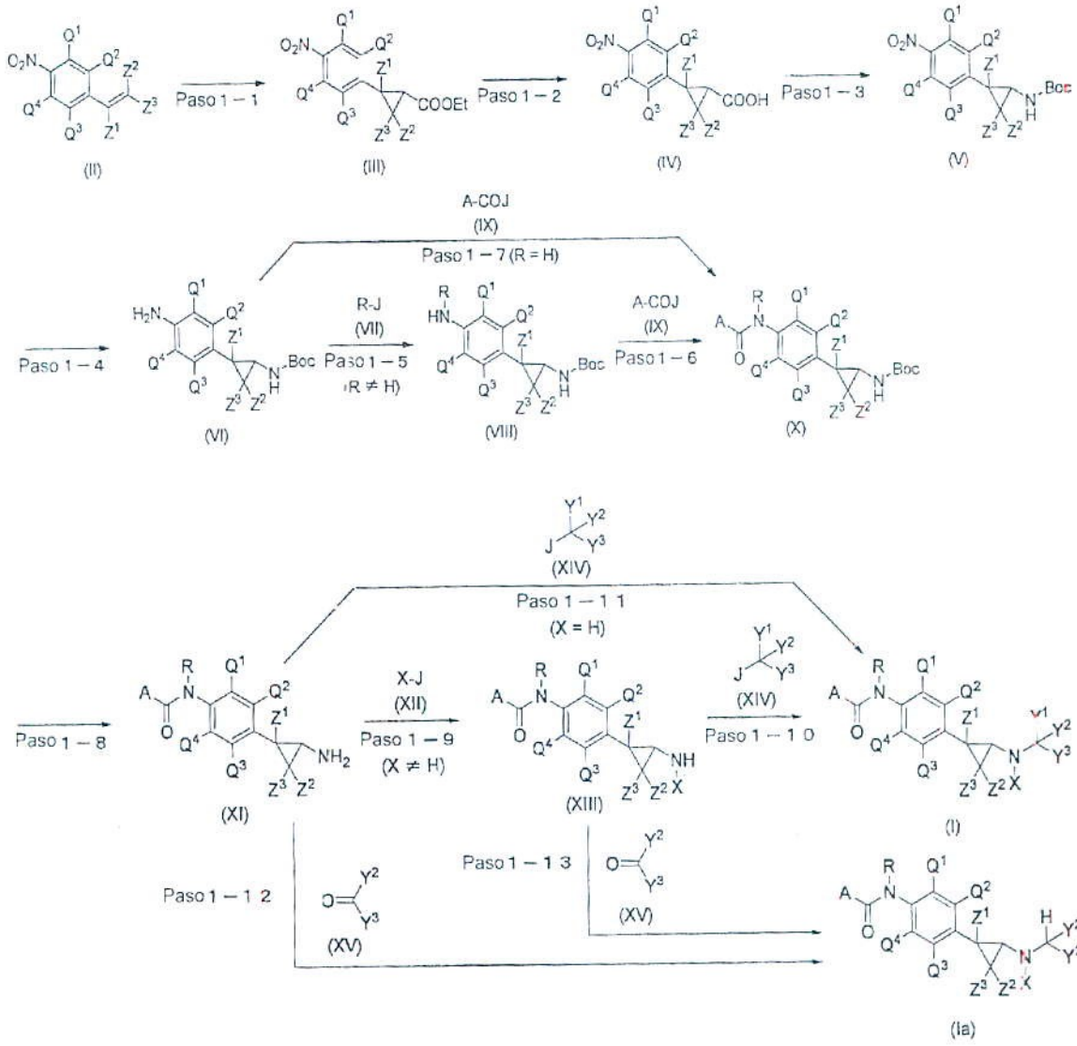
84

Además, el compuesto obtenido en cada paso se puede utilizar después de resolución óptica a través de un medio conocido tal como cromatografía de columna quirálica, cristalización fraccional óptica, derivado de diastereómero y similares.

A continuación se muestra el diagrama de cada esquema de reacción, en donde cada símbolo en los compuestos es tal como se definió anteriormente.

Método de producción 1

Se puede producir el compuesto (1) a través del siguiente método de producción o un método análogo al mismo.



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente, y J es un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), p-toluenosulfoniloxi (OTs), metanosulfoniloxi (OMs) o

OH.

Paso 1 a 1

En este pasc, el compuesto (II) se hace reaccionar con diazoacetato de etilo en la presencia de un catalizador de metal para producir el compuesto (III).

El compuesto (II) de material de partida, puede ser un producto comercialmente disponible, o puede ser producido a través de un método conocido per se [por ejemplo, el método descrito en las Pucblicaciones de Synlett. 2002, 1137; 5 Journal of Organic Chemistry 2003, 68, 6354; Bioorganic and Medicinal Chemistry 2008, 16, 5452 y similares] o un método análogo al mismo.

Esta reacciór se lleva a cabo generalmente en un solvente inerte.

La cantidad de diazoacetato de etilo que será utilizada generalmente es de 1 a 10 equivalentes molares en forma relativa al compuesto (II).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, clorobenceno, ciclohexano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos solventes en una proporción adecuada.

Los ejemplos del catalizador de metal incluyen cloruro de cobre(I), acetilacetonato de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), su fato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraacetato de dirrodio (II), y similares. Se pueden utiliza' dos o más tipos de estos catalizadores de metal en una proporción adecuada.

La cantidad del catalizador de metal que será utilizada

generalmente es de 0.01 a 1 equivalentes molares, preferentemente 0.1 a 0.5 equivalentes molares, en forma relativa al compuesto (II).

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C. Aunque el tiempo de reacción no está limitado particularmente, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 1 a 2

En este paso, el compuesto (IV) se produce sometiendo el compuesto (III) a hidrólisis.

La presente reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de una base, en un solvente de agua o que contiene agua.

Los ejemplos de la base incluyen etóxido de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidroperóxido de sodio y similares.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 1000 equivalentes molares en forma relativa al compuesto (III).

Los ejemplos del solvente que será utilizado como el solvente que contiene agua incluyen tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona y similares. Dos o más tipos de estos solventes se pueden utilizar en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 100°C.

Aunque el tiempo de reacción no está limitado particularmente, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 1 a 3

En este paso, se hace reaccionar el compuesto (IV) con azida de difenilfosforilo y alcohol terbutílico para producir el compuesto (V).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de una base en un solvente inerte o en una cantidad en exceso de alcohol terbutílico.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de cesio, terbutóxido de potasio y similares. Entre éstos, se prefieren la trietilamina y diisopropiletilamina.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 equivalentes molares en forma relativa al compuesto (IV).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y similares. Dos o más tipos de estos solventes se pueden utilizar en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C. Aunque el tiempo de reacción no está limitado particularmente, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 1 a 4

En este Paso, el compuesto (V) se somete a una reacción de reducción para producir el compuesto (VI).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de un reactivo de metal en un solvente que contiene agua.

Los ejemplos del reactivo de metal incluyen hierro, zinc,

níquel, estaño, cloruro de estaño (II) y similares.

La cantidad del reactivo de metal que será utilizada generalmente es de 1 a 1000 equivalentes molares relativo al compuesto (V).

El progreso de esta reacción se puede acelerar agregando un aditivo tal como cloruro de calcio, cloruro de amonio, acetato de sodio, ácido acético, ácido hidroclórico, hidrazina y similares al sistema de reacción. La cantidad de dicho aditivo que será utilizado generalmente no es menor a un equivalente molar relativo al compuesto (V).

Los ejemplos del solvente que será utilizado como un solvente que contiene agua incluyen metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y similares. Dos o más tipos de estos solventes se pueden utilizar en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 100°C.

Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 1 a 5

En este Paso, el compuesto (VI) se hace reaccionar con el compuesto (VII) bajo condiciones básicas para producir el compuesto (VIII) ($R \neq H$).

El compuesto (VII) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir a través de un método conocido per se [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced Organic Chemistry, 4° edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock) y similares] o un método análogo al mismo.

La cantidad del compuesto (VII) que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (VI).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de una base en un solvente inerte.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, terbutóxido de potasio, hidróxido de sodio y similares. Entre éstos, se prefieren trietilamina, diisopropiletilamina y carbonato de potasio.

La cantidad de dicha base que será utilizada generalmente no es menor a 1 equiva ente molar relativo al compuesto (VIII).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, cloruro de metileno y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos solventes en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 1 a 6

En este Paso, el compuesto (VIII) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para producir el compuesto (X).

El compuesto (IX) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir a través de un método conocidc per se [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced-Organic Chemistry, 4° Edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock) y similares] o un método análogo al mismo.

La cantidad del compuesto (IX) que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (VIII).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de una base en un solvente inerte.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonatc de cesio, terbutóxido de potasio, hidróxido de sodio y similares. Entre éstos, se prefieren la trietilamina y diisopropiletilamina.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente no es menor a 1 equivalente molar relativo al compuesto (VIII).

Los ejemplos de solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, acetato de etilo, cloruro de metileno y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos solventes en una proporción adecuada.

Cuando se utiliza un ácido carboxílico como el compuesto (IX), la reacción se puede acelerar agregando un agente de condensación en el sistema de reacción.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen clorhidrato de 1-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, cianofosfato de dietilo, azida de difenilfosforilo, 1,1'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N', hexafluorofosfato de N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y similares.

La cantidad del agente de condensación que será utilizada

generalmente es de 1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (VIII).

En esta reacción, se puede utilizar, según sea necesario, un acelerador de condensación adecuado (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N,N-dimetil-4-aminopiridina etc.).

La cantidad del acelerador de condensación que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (VIII).

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 1 a 7

En este Paso, el compuesto (VI) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para producir el compuesto (X) (R=H).

Esta reacción se lleva a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 6 antes mencionado.

Paso 1 a 8

En este Paso, el compuesto (X) se somete a una reacción para la eliminación del grupo ter-butoxicarbonilo para producir el compuesto (XI).

Esta reacción generalmente se lleva a cabo en la presencia de un ácido en un solvente inerte o una cantidad en exceso de un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético, ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido hidrofluórico y similares. Entre éstos, se prefieren el ácido hidroclórico y el ácido trifluoroacético.

La cantidad del ácido que será utilizada generalmente es de 1 a 1000 equivalentes molares relativo al compuesto (X).

92

Los ejemplos del solvente inerte incluyen metanol, etanol, isopropanol, agua, cloruro de metileno, tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y similares. Dos o más tipos de estos solventes se pueden utilizar en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción no está limitado particularmente, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 1 a 9

En este Paso, se hace reaccionar el compuesto (XI) con el compuesto (XII) bajo condiciones básicas para producir el compuesto (XIII) ($X \neq H$).

El compuesto (XII) puede ser un producto comercialmente disponible o puede ser producido a través de un método conocido *per se* [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced Organic Chemistry, 4° Edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock) y similares] o un método análogo al mismo.

La cantidad del compuesto (XII) que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XI).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de una base en un solvente inerte.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, ter-butóxido de potasio, hidróxido de sodio y similares. Entre

éstos, son preferibles la trietilamina, diisopropiletilamina y carbonato de potasio.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente no es menor a un equivalente molar relativo al compuesto (XI).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, cloruro de metileno y similares. Dos o más tipos de estos solventes se pueden utilizar en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 1 a 10

En este Paso, el compuesto (XIII) se hace reaccionar con el compuesto (XIV) bajo condiciones básicas para producir el compuesto (I).

El compuesto (XIV) puede ser un producto comercialmente disponible o puede ser producido a través de un método conocido *per se* [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced Organic Chemistry, 4° Edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock). y similares] o un método análogo al mismo.

La cantidad del compuesto (XIV) que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XIII).

Esta reacción generalmente se lleva a cabo en la presencia de una base en un solvente inerte.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina,

diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, ter-butóxido de potasio, hidróxido de sodio y similares. Entre éstos, son preferibles la trietilamina, diisopropiletilamina y carbonato de potasio.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente no es menor a 1 equivalente molar relativo al compuesto (XIII).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, cloruro de metileno y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos solventes en una proporción adecuada. La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

El compuesto (I) también se puede producir a través de un paso del compuesto (XI) sin que sea a través del compuesto (XIII).

Paso 1 a 11

En este Paso, el compuesto (XI) se hace reaccionar con el compuesto (XIV) bajo condiciones básicas para producir el compuesto (I) (X=H).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el paso Paso 1 a 10 antes mencionado.

Paso 1 a 12

En este Paso, el compuesto (XI) se hace reaccionar con el compuesto (XV) en la presencia de un agente de reducción para producir el compuesto (Ia). El compuesto (Ia) es el compuesto (I), en donde Y^1=H. El compuesto (Ia) está comprendido en el compuesto (I).

El compuesto (XV) puede ser un comercialmente disponible, o puede ser producido a través de un método conocido per se [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced Organic Chemistry, 4° Edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock) y similares] o un método análogo al mismo.

La cantidad del compuesto (XV) que será utilizada es generalmente de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XI).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de un agente de reducción en un solvente inerte.

Los ejemplos del agente de reducción incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, complejo de borano 2-picolina y similares. La cantidad del agente de reducción que será utilizada generalmente es de 1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XI).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, cloruro de metileno, ácido acético, agua y similares. Se pueden utilizar en una proporción adecuada dos o más tipos de estos solventes.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente C a 150°C. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

El compuestc (XI) se hace reaccionar por adelantado con el compuesto (XV) en la presencia de un agente de deshidratación (soprooxido de titanio(IV), carbonato de hidrógeno de sodio, sulfato de sodio, sulfato de magnesio,

cernidor molecular etc.) para producir enamina, que se hace reaccionar con el agente de reducción para producir el compuesto objetivo (Ia).

Paso 1 a 13

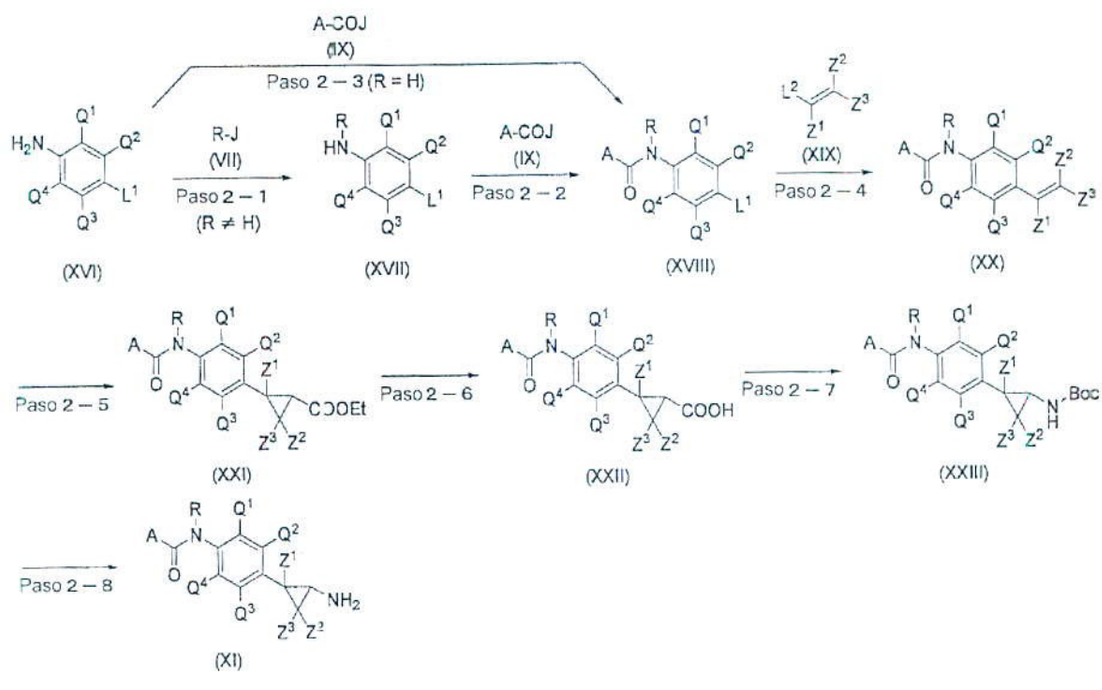
En este Paso, el compuesto (XIII) se hace reaccionar con el compuesto (XV) en la presencia de un agente de reducción para producir el compuesto (Ia).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 12 antes mencionado.

El compuesto (Ia) también se puede producir a través de un paso del compuesto (XI), sin que sea a través del compuesto (XIII).

Método de producción 2

El compuesto (XI) también se puede producir a través del siguiente método de producción o un método análogo al mismo.



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente, J es un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), OTs, OMs o OH, y L^1 y L^2 cada uno son independientemente F, Cl, Br, I, trifluorometanosulfoniloxi (OTf), $B(OH)_2$, BF_3K, $B(-OCMe_2CMe_2O-)$ o un grupo 9-BBN.

Paso 2 a 1

En este Paso, el compuesto (XVI) se hace reaccionar con el compuesto (VII) bajo condiciones básicas para producir el compuesto (XVII) ($R \neq H$).

Esta reacción se lleva a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 5 antes mencionado.

Paso 2 a 2

En este Paso, el compuesto (XVII) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para producir el compuesto (XVIII).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 6 antes mencionado.

Paso 2 a 3

En este Paso, el compuesto (XVI) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para producir el compuesto (XVIII) (R=H).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 6 antes mencionado.

Paso 2 a 4

En este Paso, el compuesto (XVIII) se acopla con el compuesto (XIX) de vinilo en la presencia de un catalizador de metal para producir el compuesto (XX).

El compuesto de vinilo (XIX) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir a través de un método conocido per se [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de Synlett 2002, 1137; Journal of Organic

Chemistry 2003, 68, 6354; Bioorganic and Medicinal Chemistry 2008, 16, 5452 y similares] o un método análogo a los mismos.

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en un solvente inerte.

Esta reacción se lleva a cabo bajo radiación de microondas, cuando es necesario.

La cantidad del compuesto (XIX) que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XVIII).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen agua, metanol, etanol, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, xileno, benceno, clorobenceno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metilpiperidona, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos solventes en una proporción adecuada.

Los ejemplos del catalizador de metal incluyen acetato de paladio (II), cloruro de paladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), bis(acetilacetonato)paladio(II), cloruro de níquel(II), cloruro de cobre(I), acetato de cobre(I) y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos catalizadores de metal en una proporción adecuada.

La cantidad del catalizador de metal que será utilizada generalmente es de 0.001 a 1 equivalentes molares, preferentemente 0.01 a 0.5 equivalentes molares, relativa al compuesto (XVIII).

La reacción se puede acelerar agregando un ligando adecuado al catalizador de metal.

Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tri(o-

tolil)fosfina, tri(ter-butil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y similares. Un complejo del ligando con el catalizador de metal antes mencionado se puede preparar por adelantado y ser utilizado, o también se puede utilizar un complejo comercialmente disponible ya preparado.

La cantidad del ligando que será utilizada generalmente es de 0.001 a 2 equivalentes molares, preferentemente 0.01 a 1 equivalentes molares, relativo al compuesto (XVIII).

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 200°C.

Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.01 a 100 horas, preferentemente 0.1 a 72 horas.

Paso 2 a 5

En este Paso, el compuesto (XX) se hace reaccionar con diazoacetato de etilo en la presencia de un catalizador de metal para producir el compuesto (XXI).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 1 antes mencionado.

Paso 2 a 6

En este Paso, el compuesto (XXI) se somete a hidrólisis para producir el compuesto (XXII).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 2 antes mencionado.

Paso 2 a 7]

En este Paso, el compuesto (XXII) se hace reaccionar con azida de difenilfosforilo y alcohol ter-butílico para producir el compuesto (XXIII).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 3 antes mencionado.

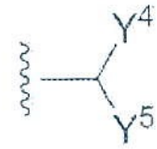
Paso 2 a 8

En este Paso, el compuesto (XXIII) se somete a una reacción para eliminación del grupo ter-butoxicarbonilo para producir el compuesto (XI).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 8 antes mencionado.

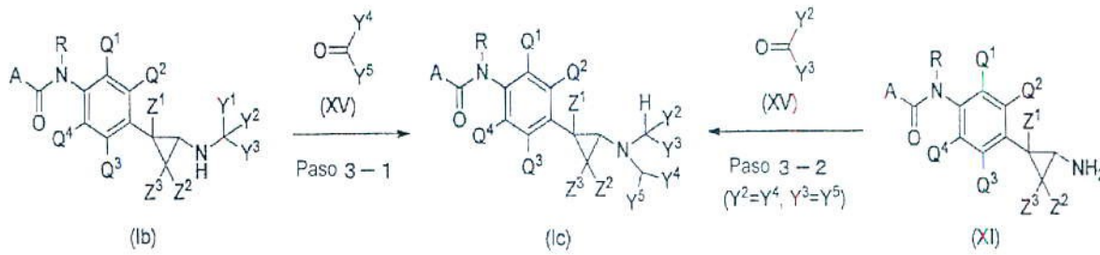
Método de producción 3

El compuesto (Ic) el cual es el compuesto (I) en donde X es un grupo representado por



Xa

en donde Y^4 y Y^5 cada uno son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un substituyente(s), o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un substituyente(s), y Y^4 y Y^5 son unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo que tiene opcionalmente un substituyente(s), se puede producir a través del siguiente método de producción o un método análogo al mismo. El compuesto (Ib) es el compuesto (I), en donde X=H. Los compuestos (Ib) y (Ic) están comprendidos en el compuesto (I).



En donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente, y J es un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), OTs, OMs o OH.

Paso 3 a 1

En este Paso, el compuesto (Ib) se hace reaccionar con el compuesto (XV) en la presencia de un agente de reducción para producir el compuesto (Ic).

El compuesto (XV) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir a través de un método conocido per se [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced Organic Chemistry, 4° Edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock) y similares] o un método análogo al mismo.

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 12 antes mencionado.

Paso 3 a 2

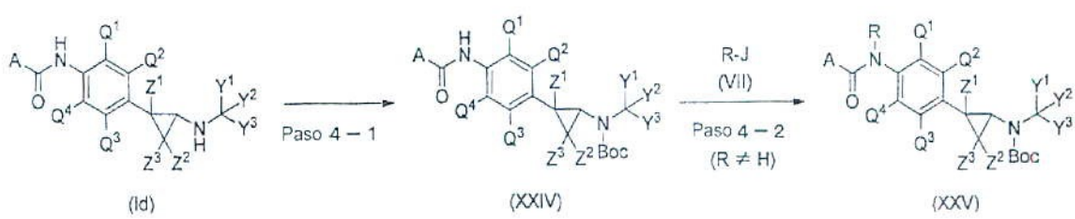
En este Paso, el compuesto (XI) se hace reaccionar con el compuesto (XV) en la presencia de un agente de reducción para producir el compuesto (Ic).

El compuesto (XV) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir a través de un método conocido per se [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced Organic Chemistry, 4° Edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock) y similares] o un método análogo al mismo.

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 12 antes mencionado.

Método de Producción 4

El compuesto (Ib), el cual es el compuesto (I) en donde X=H, también se puede producir a través del siguiente método de producción o un método análogo al mismo. El compuesto (Id) es el compuesto (I) en donde R=H, X=H. Los compuestos (Ib) y (Id) están comprendidos en el compuesto (I).



(Id) (XXIV) (XXV)

en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente, y J es un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), OTs, OMs o OH.

Paso 4 a 1

En este Paso, el compuesto (Id) se hace reaccionar con dicarbonato de di-ter-butilo bajo condiciones básicas para producir el compuesto (XXIV).

La cantidad del dicarbonato de di-ter-butilo que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (Id). Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de una base en un solvente inerte.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, ter-butóxido de potasio hidróxido de sodio y similares. Entre éstos, son preferibles la trietilamina, diisopropiletilamina e hidróxido de sodio.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente no es menor a un equivalente molar relativo al compuesto (Id).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, cloruro de metileno, agua y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos

solventes en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 100°C.

Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 4 a 2

En este Paso, el compuesto (XXIV) se hace reaccionar con el compuesto (VII) bajo condiciones básicas para producir el compuesto (XXV) (R≠H).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 5 antes mencionado.

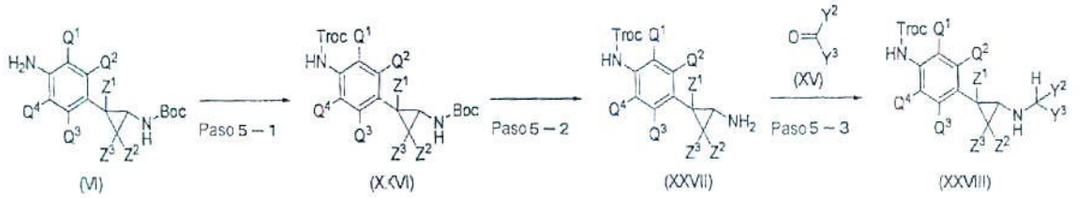
Paso 4 a 3

En este Paso, el compuesto (XXV) se somete a una reacción para la eliminación del grupo ter-butoxicarbonilo para producir el compuesto (Ib).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 8 antes mencionado.

Método de Producción 5

El compuesto (Ie) el cual es el compuesto (I) en donde el R=H, X=H, Y^1=H, también se puede producir a través del siguiente método de producción o un método análogo al mismo. El compuesto (Ie) está comprendido en el compuesto (I).



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente, J es un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), OTs, OMs o OH y Troc es 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

Paso 5 a 1

En este Paso, el compuesto (VI) se hace reaccionar con cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo bajo condiciones básicas para producir el compuesto (XXVI).

La cantidad del cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (VI).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de una base en un solvente inerte.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, ter-butóxido de potasio, hidróxido de sodio y similares. Entre éstos, la trietilamina, diisopropiletilamina y carbonato de potasio son preferidas.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente no es menor a 1 equivalente molar relativo al compuesto (VI).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida,

acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, cloruro de metileno y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos solventes en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 5 a 2

En este Paso, el compuesto (XXVI) se somete a una reacción para la eliminación de un grupo ter-butoxicarbonilo para producir el compuesto (XXVII).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 8 antes mencionado.

Paso 5 a 3

En este Paso, el compuesto (XXVII) se hace reaccionar con el compuesto (XV) en la presencia de un agente de reducción para producir el compuesto (XXVIII).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 12 antes mencionado.

Paso 5 a 4

En este Paso, el compuesto (XXVIII) se hace reaccionar con dicarbonato de di-ter-butilo bajo condiciones básicas para producir el compuesto (XXIX).

Esta reacción se puece llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 4 a 1 antes mencionado.

Paso 5 a 5

En este Paso, el compuesto (XXIX) se somete a una reacción para la eliminación de un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo para producir el compuesto (XXX).

Esta reacción generalmente se lleva a cabo en la

presencia de un ácido y un reactivo de metal en un solvente polar.

Los ejemplos de ácido incluyen ácido acético, ácido cítrico, ácido trifluoroacético, ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico y similares. Entre éstos, el ácido acético es el preferido.

La cantidad del ácido que será utilizada generalmente es de 1 a 1000 equivalentes molares relativo al compuesto (XXIX).

Los ejemplos del reactivo de metal incluyen zinc, hierro, estaño, cadmio y similares. Entre éstos, el zinc es el preferible.

La cantidad del reactivo de metal que será utilizada generalmente es de 1 a 1000 equivalentes molares relativo al compuesto (XXIX).

Los ejemplos de solvente polar incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares. Dos o más tipos de estos solventes se pueden utilizar en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

Paso 5 a 6

En este Paso, el compuesto (XXX) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para producir el compuesto (XXXI).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 6 antes mencionado.

Paso 5 a 7

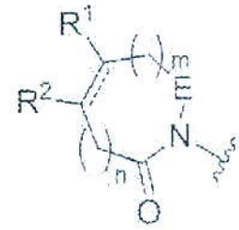
En este Paso, el compuesto (XXXI) se somete a una

reacción para la eliminación del grupo ter-butoxicarbonilo para producir el compuesto (Ie).

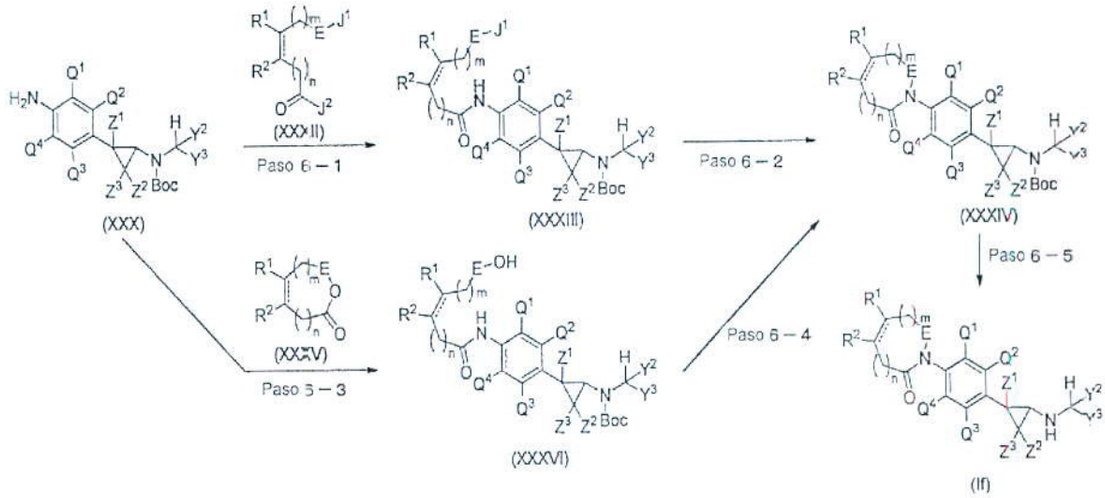
Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 8 antes mencionado.

Método de Producción 6

El compuesto (If) en el cual es el compuesto (I) en donde A-CON(R)-, es un grupo representado por



en donde R^1 y R^2 cada uno son independientemente un grupo hidrocarburo opcionalmente fusionado que tiene opcionalmente un substituyente(s), E es un grupo metileno que tiene opcionalmente un substituyente(s) o un grupo carbonilo, y m y n cada uno son independientemente un entero de 0 a 3, y Y^1=H también se puede producir a través del siguiente método de producción o un método análogo al mismo. El compuesto (If) está comprendido en el compuesto (I).



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente, y J^1 y J^2 cada uno son independientemente un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), OTs, OMs o OH.

Paso 6 a 1

En este Paso, el compuesto (XXX) se hace reaccionar con el compuesto (XXXII) para producir el compuesto (XXXIII).

El compuesto (XXXII) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir a través de un método conocido per se [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced Organic Chemistry, 4° Edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock) y similares] o un método análogo al mismo.

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 6 antes mencionado.

Paso 6 a 2

En este Paso, el compuesto (XXXIII) se cicla para producir el compuesto (XXXIV).

Esta reacción generalmente se lleva a cabo en la presencia de una base en un solvente inerte.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, ter-butóxido de potasio, hidróxido de sodio y similares. Entre éstos, se prefieren la trietilamina, diisopropiletilamina y carbonato de potasio.

La cantidad de base que será utilizada generalmente no es menor a 1 equivalente molar relativo al compuesto (XXXIII).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, cloruro de metileno y similares. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos solventes en una proporción adecuada.

Cuando el ácido carboxílico (E=CO, J^1=OH) se utiliza como el compuesto (XXXIII), la reacción se puede acelerar agregando

un agente de condensación al sistema de reacción.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen clorhidrato de 1-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, cianofosfato de dietilo, azida de difenilfosforilo, 1,1'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y similares.

La cantidad del agente de condensación que será utilizada generalmente es de 1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XXXIII).

En esta reacción, se puede utilizar según sea necesario, un acelerador de condensación adecuado (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N,N-dimetil-4-aminopiridina etc.).

La cantidad del acelerador de condensación que será utilizada es generalmente de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XXXIII).

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 150°C. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 - 72 horas.

El compuesto (XXXIV) también se puede producir a través de un paso del compuesto (XXX) sin que sea mediante el compuesto (XXXIII)

Paso 6 a 3

En este Paso, el compuesto (XXX) se hace reaccionar con el compuesto (XXXV) para producir el compuesto (XXXVI).

El compuesto (XXXV) puede ser un producto comercialmente disponible, o puede ser producido a través de

un método conocido per se [por ejemplo, el método descrito en las Publicaciones de "Advanced Organic Chemistry, 4° Edición" (de Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2° Edición" (de Richard C. Larock) y similares] o un método análogo al mismo.

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 5 antes mencionado.

Paso 6 a 4

En este Paso, el compuesto (XXXVI) se cicla para producir el compuesto (XXXIV).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de un ác do o agente de condensación en un solvente inerte.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido pirofosfórico y similares. Entre éstos, son preferidos el ácido hidroclórico y ácido p-toluenosulfónico.

La cantidad del ácido que será utilizada generalmente es de 0.01 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XXXVI).

Los ejemplos del solvente inerte incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, cloruro de metileno y similares. Dos o más tipos de estos solventes se pueden utilizar en una proporción adecuada.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de p-toluenosulfonilo, reactivo de Mitsunobu (mezcla de azodicarboxilato de dialquilo y trialquilfosfina o triarilfosfina), clorhidrato de 1-et l-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, cianofosfato de dietilo, azida de

difenilfosforilo, 1,1'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y similares.

La cantidad del agente de condensación que será utilizada generalmente es de 1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XXXVI).

En esta reacción, se puede utilizar según sea necesario un acelerador de condensación adecuado (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N,N-dimetil-4-aminopiridina etc.).

La cantidad del acelerador de condensación que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 equivalentes molares relativo al compuesto (XXXVI).

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0 a 200°C. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, generalmente es de 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 72 horas.

El compuesto (XXXIV) también puede ser producido a través de un paso del compuesto (XXX) sin que sea a través del compuesto (XXXVI).

Paso 6 a 5

En este Paso, el compuesto (XXXIV) se somete a una reacción para eliminación de un grupo ter-butoxicarbonilo para producir el compuesto (If).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la misma forma que en el Paso 1 a 8 antes mencionado.

También es posible producir un compuesto comprendido en la presente invención aplicando en forma adicional la introducción de un substituyente o conversión de un grupo

funcional al compuesto (I) de acuerdo con medios ya conocidos per se. La introducción del substituyente y la conversión del grupo funcional se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales conocidos, tal como conversión a un grupo carboxi mediante hidrólisis de éster, conversión al grupo carbamoilo mediante amidación del grupo carboxi, conversión al grupo hidroximetilo mediante reducción del grupo carboxi, conversión a un compuesto de alcohol mediante reducción o alquilación de un grupo carbonilo, aminación reductiva del grupo carbonilo, oximación del grupo carbonilo, acilación, ureación, sulfonilación o alquilación del grupo amino, aminación de un halógeno activado con amina, conversión al grupo amino mediante reducción del grupo nitro y acilación, carbamación, sulfonilación o alquilación de un grupo hidroxi. Cuando un sustituyente reactivo que origina una reacción no proyectada durante la introducción del sustituyente y conversión del grupo funcional está presente, se puede introducir un grupo de protección por adelantado en el sustituyente de reactivo según sea necesario de acuerdo con métodos ya conocidos, se lleva a cabo la reacción objetivo y el grupo de protección se elimina de acuerdo con un medio ya conocido, mediante lo cual se pueden producir los compuestos comprendidos en la presente invención.

En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando los compuestos de partida tienen un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxi o un grupo carbonilo como un sustituyente, dichos grupos pueden ser protegidos con los grupos de protección generalmente utilizados en la química de péptido, etc. En dicho caso, si es necesario, dichos grupos de protección se pueden eliminar después de las reacciones para obtener los compuestos objetivo.

Los ejemplos del grupo de protección amino incluyen formilo y C_{1-6} alcuilcarbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo etc.), fenilcarbonilo, C_{1-6} alcoxi-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo etc.), feniloxicarbonilo, C_{7-10} aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo etc.), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno y similares, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un substituyente(s). Los ejemplos del substituyente del "grupo de protección amino" incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo, yodo), C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo. metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo etc.), un grupo nitro y similares, en donde el número de substituyentes es de 1 a varios (por ejemplo, 3).

Los ejemplos del grupo de protección carboxilo incluyen un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{7-11} aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo sililo substituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo C_{2-6} alquerilo (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos son opcionalmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo nitro etc.

Los ejemplos del grupo de protección incluyen un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo C_{7-10} aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo C_{7-10} aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo sililo substituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos son opcionalmente substituidos por 1 a 3 átomos de

halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo nitro etc.

Los ejemplos del grupo de protección carbonilo incluyen acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), acetal no cíclico (por ejemplo, acetal de di- C_{1-6} alquilo) y similares.

La eliminación del grupo de protección antes mencionada se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, el método descrito en la Publicación de Protective Groups in Organic Synthesis, de John Wiley and Sons (1980) y similares. Por ejemplo, se puede utilizar un método que utiliza un ácido, base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo) y similares, un método de reducción y similares.

Ejemplos

La presente invención se explica con detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de la Formulación. Sin embargo, los ejemplos no limitan la presente invención, y la presente invención puede ser modificada dentro del alcance de la presente invención.

La "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos generalmente es de aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 35°C. La proporción para un solvente mezclado, es a menos que se especifique de otra manera, una proporción de mezclado de volumen y el % significa % en peso a menos que se especifique de otra manera.

En la cromatografía de columna de gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de un gel de sílice enlazado por aminoprcpilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alto

desempeño), la indicación de C18 significa el uso de un gel de sílice enlazado con octadecilo. La proporción del solvente de elución es, a menos que se especifique de otra manera, una proporción de mezclado de volumen.

^{1}H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear del protón) se midió mediante RMN de transformación Fourier. Para el análisis, se utilizaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. No se describen los picos muy leves que muestran protones del grupo hidroxilo, grupo amino y similares.

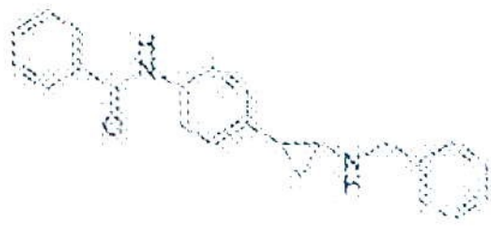
Se midió la MS (espectro de masa) mediante LC/MS (espectro de masa de cromatografía líquida). Como el método de ionización, se utilizó el método ESI (Ionización por Electrorrocío) o APCI (Ionización Química de Presión Atmosférica) como API (Ionización de Presión Atmosférica) y la medida se llevó a cabo en un modo positivo (API+) o modo negativo (API-). Los datos indican valores medidos (encontrado). Se observó generalmente un pico de ión molecular, pero algunas veces se observó un pico de ión agregado con el solvente tal como acetonitrilo (CH_3CN) y similares o ión de sodio (Na+). Cuando se utilizó un compuesto que tiene un grupo ter-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico libre de un grupo ter-butoxicarbonilo o un grupo ter-butilo como un ión de fragmento. Además, cuando se utiliza un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), se puede observar un pico libre de H_2O como un ión de fragmento. En el caso de una sal, generalmente, se observa un pico de ión molecular de una forma libre o un pico de ión de fragmento.

En los siguientes ejemplos, se utilizaron las siguientes abreviaturas.

TFA: ácido trifluoroacético, DMSO: sulfóxido de dimetilo DMF: N,N-dimetilformamida, THF: tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}benzamida



A) (trans-2-{4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (150 mg) descrito en el documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) en acetonitrilo (6 mL) se le agregó cloruro de benzoilo (84 μL) y trietilamina (101 μL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (212 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (2H, brs), 1.38 (9H, s), 1.88 (1H, brs), 2.56-2.65 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, brs), 7.48-7.62 (3H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 7.6 Hz), 10.18 (1H, s).

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]benzamida

Se disolvió (trans-2-{4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo (212 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el solvente se evaporó bajo presión reducida para

producir el compuesto del título (148 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13-1.25 (1H, m), 1.32-1.44 (1H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.79 (1H, brs), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.65 (3H, m), 7.72 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.38 (3H, brs), 10.25 (1H, s).

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}benzamida

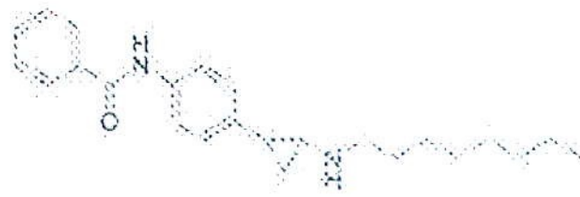
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]benzamida (70 mg) en metanol (2 mL) se le agregó benzaldehído (25 μL) y carbonato de hidrógeno de sodio (30.5 mg). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (13.8 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (49.1 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 343.3.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDC1_3$) δ 0.96 (1H, brs), 1.11 (1H, brs), 1.92 (1H, brs), 2.37 (1H, brs), 3.89 (2H, brs), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.21-7.36 (4H, m), 7.45-7.60 (5H, m), 7.73 (1H, brs), 7.82-7.91 (2H, m).

Ejemplo 2

5 N-{4-[trans-2-(octilamino)ciclopropil]fenil}benzamida



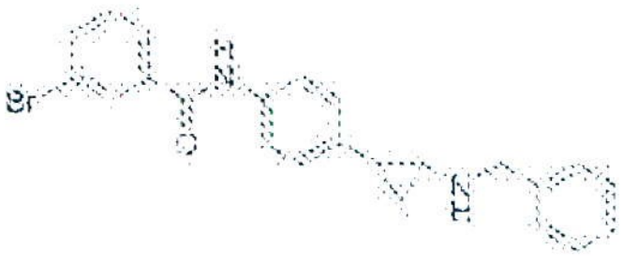
A través de un método similar al Ejemplo 1, el Paso C, se obtuvo el compuesto del título (59.4 mg) a partir de clorhidrato

de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]benzamida (100 mg) y octilaldehído (44.4 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.81-0.97 (5H, m), 1.24 (10H, brs), 1.39 (2H, brs), 1.70-1.79 (1H, m), 2.12-2.31 (2H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 7.02 (2H, s), 7.48-7.55 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 7.3 Hz), 10.15 (1H, s).

Ejemplo 3

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-bromobenzamida



A) [trans-2-(4-{[(3-bromofenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (300 mg) descrita en un documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) en acetonitrilo (12 mL), se le agregaron cloruro de 3-bromobenzoilo (191 μL) y trietilamina (202 μL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (407 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 (2H, t, J = 5.6 Hz), 1.46

(9H, s), 2.04 (1H, s), 2.70 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 7.15 (2H, d, J = 1.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.6 Hz) 7.67 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.71-7.81 (2H, m), 8.00 (1H, s)

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-bromobenzamida

Se disolvió [trans-2-(4-{[(3-bromofenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (407 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para producir el compuesto del título (320 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.24 (1H, m), 1.32-1.40 (1H, m), 2.29 (1H, brs), 2.76-2.84 (1H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, s), 8.33 (3H, brs), 10.35 (1H, s).

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-bromobenzamida

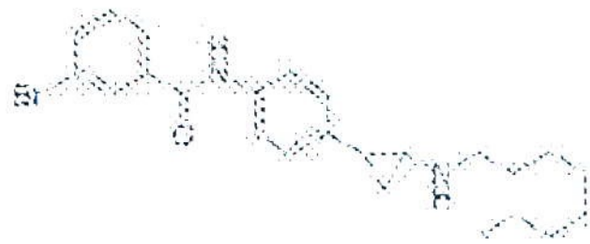
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-bromobenzamida (80 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron benzaldehído (22 µL) y carbonato de hidrógeno de sodio (27.4 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (12.4 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (21.0 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 421.2.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (1H, dt, J = 6.9, 5.6 Hz), 1.11 (1H, dt, J = 9.1, 4.9 Hz), 1.88-1.95 (2H, m), 2.33-2.40 (1H, m) 3.89 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22-7.38 (6H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.98 (1H, t, J = 1.7 Hz).

Ejemplo 4

3-bromo-N-{4-[trans-2-(octilamino)ciclopropil]fenil}benzamida



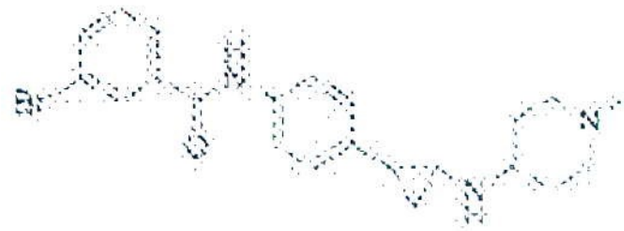
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-bromobenzamida (80 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron octilaldehído (34 µL) y carbonato de hidrógeno de sodio (27.4 mg). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le agregó borohidruro de sodio (12.4 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (48.3 mg). MS (API+): $[M+H]^+$ 443.3.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.80-0.96 (5H, m), 1.24 (10H, s), 1.38 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.70-1.80 (1H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.57 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.02 (2H, d,

J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, *t*, *J* = 7.9 Hz), 7.61 (2H, d, J - 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08-8.15 (1H, m), 10.25 (1H, s).

Ejemplo 5

3-bromo-N-(4-{trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)benzamida



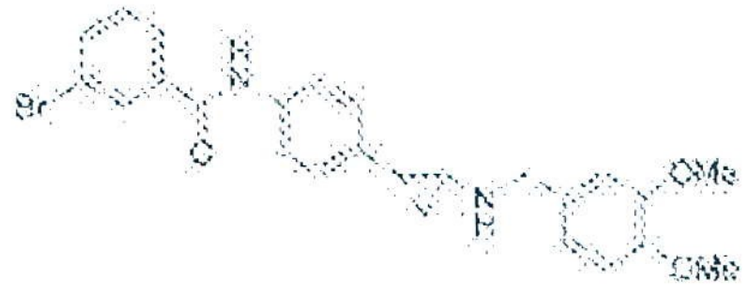
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-bromobenzamida (80 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron 1-metilpiperidin-4-ona (24.6 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (27.4 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le agregó borohidruro de sodio (12.4 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) y se recristalizó (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10.0 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 428.3.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89-0.96 (2H, m), 1.20-1.35 (2H, m), 1.68-1.79 (3H, m), 1.86 (2H, t, J = 10.5 Hz), 2.11 (3H, s), 2.14-2.21 (1H, m), 2.47 (2H, brs), 2.62-2.70 (2H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.94 (1H, d, J - 8.1 Hz), 8.12 (1H, *s*), 10.25 (1H, s).

Ejemplo 6

3-bromo-N-(4-{trans-2-[(3,4-dimetoxibencil)amino]ciclopropil}fenil)benzamida



A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-bromobenzamida (80 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron 3,4-dimetoxibenzaldehído (36.2 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (27.4 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (12.4 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) y se recristalizó (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (44.2 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 481.3.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86-1.06 (2H, m), 1.80 (1H, brs), 2.15 (1H, brs), 2.79 (1H, brs), 3.62-3.75 (8H, m), 6.74-6.91 (3H, m), 6.97 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.12 (1H, s), 10.25 (1H, s).

Ejemplo 7

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-metilbenzamida



A) [trans-2-(4-{[(3-metilfenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (100 mg) descrita en el documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) en acetonitrilo (4 mL) se le agregaron cloruro de 3-metilbenzoilo (62.3 mg) y trietilamina (56 μL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (141 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10-1.20 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.05 (1H, s), 2.43 (3H, s), 2.71 (1H, brs), 4.85 (1H, brs), 7.15 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=4.4Hz), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, brs).

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-metilbenzamida

Se disolvió [trans-2-(4-{[(3-metilfenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (141 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el solvente se evaporó bajo presión reducida

para proporcionar el compuesto del título (51.6 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.24 (1H, m), 1.35 (1H, brs), 2.28 (1H, brs), 2.40 (3H, s), 2.79 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.66-7.78 (4H, m), 8.33 (3H, brs), 10.19 (1H, s).

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-metilbenzamida

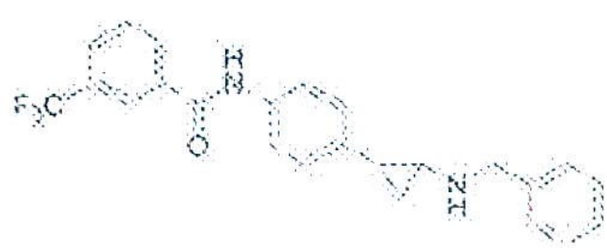
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-metilbenzamida (113 mg) en metanol (3 mL) se le agregaron benzaldehído (38 μL) y carbonato de hidrógeno de sodio (47.0 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le agregó borohidruro de sodio (21.2 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (85.6 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 357.1.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87-0.94 (1H, m), 0.94-1.02 (1H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.81-2.92 (1H, m), 3.76 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.26-7.34 (4H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.69-7.77 (2H, m), 10.10 (1H, s).

Ejemplo 8

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida



A) {trans-2-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (100 mg) descrita en un documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) en acetonitrilo (4 mL) se le agregaron cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (126 mg) y trietilamina (84 μL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (161 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (2H, brs), 1.46 (9H, s), 2.00-2.11 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 4.78-4.94 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 14.4 Hz), 8.03-8.09 (1H, m), 8.12 (1H, s).

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida

Se disolvió {trans-2-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbonillamino)fenil]ciclopropil}-carbamato de ter-butilo (161 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (130 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.26 (1H, m), 1.36

~~127~~ 126

(1H, d, J = 3.9 Hz), 2.29 (1H, brs), 2.80 (1H, brs), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.21-8.38 (5H, m), 10.48 (1H, s).

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida

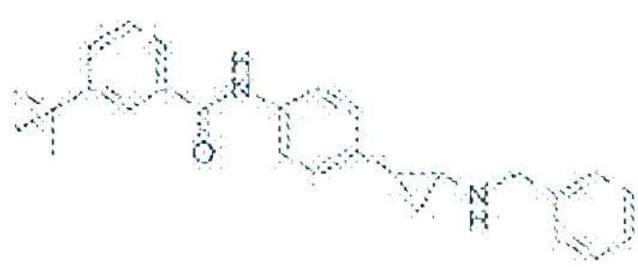
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (107 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron benzaldehído (30 µL) y carbonato de hidrógeno de sodio (37.8 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le agregó borohidruro de sodio (17.0 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (66.0 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 411.3.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (1H, d, J = 6.1 Hz), 0.96-1.03 (1H, m), 1.81 (1H, brs), 2.20 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.77 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.26-7.34 (4H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75-7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.22-8.29 (2H, m), 10.37 (1H, s).

Ejemplo 9

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-ter-butilbenzamida



A) [trans-2-(4-{[(3-ter-butilfenil)carbonil]-amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo

A través de un método similar al Ejemplo 28, el Paso A, se obtuvo el compuesto del título (100 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (100 mg) y ácido 3-ter-butilbenzcico (86 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08-1.20 (2H, m), 1.35 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.05 (1H, br. s), 2.71 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 7.15 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.36-7.46 (1H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, s).

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-ter-butilbenzamida

A través de un método similar al Ejemplo 1, el Paso B. se obtuvo el compuesto del título (64.3 mg) a partir de [trans-2-(4-{[(3-ter-butilfenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]-carbamato de ter-butilo (99 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.24 (1H, m), 1.32-1.40 (10H, m), 2.29 (1H, ddd, J = 9.9, 6.5, 3.4 Hz), 2.79 (1H, dt, J = 7.6 4.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.42-7.48 (1H. m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.92 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.34 (3H, brs), 10.21 (1H, s).

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-ter-butilbenzamida

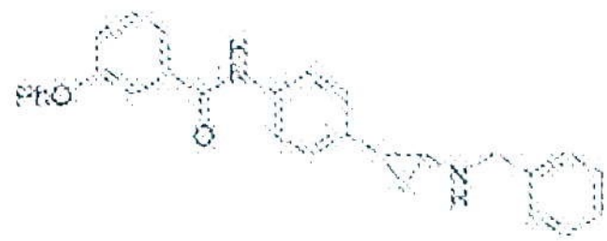
A través de un método similar al Ejemplo 1, el Pasc C, se obtuvo el compuesto del título (15.0 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-ter-butilbenzamida (62.6 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97 (1H, dt, J = 7.0, 5.5 Hz), 1.07-1.15 (1H, m), 1.36 (9H, s), 1.92 (2H, ddd, J = 9.2, 5.9, 3.2

Hz), 2.37 (1H, ddd, J = 7.2, 4.1, 3.2 Hz), 3.85-3.94 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.22-7.35 (4H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.55-7.63 (2H, m), 7.75 (1H, brs), 7.92 (1H, t, J = 1.7 Hz).

Ejemplo 10

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-fenoxibenzamida



A) [trans-2-(4-{[(3-fenoxifenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo

A través de un método similar al Ejemplo 28, el Paso A, se obtuvo el compuesto del título (93.8 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (100 mg) y ácido 3-fenoxibenzoico (104 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10-1.19 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.04 (1H, brs), 2.70 (1H, brs), 4.85 (1H, brs), 7.02-7.07 (2H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, s).

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-fenoxibenzamida

A través de un método similar al Ejemplo 1, el Paso B, se obtuvo el compuesto del título (51.9 mg) a partir de [trans-2-(4-{[(3-fenoxifenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (92 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.23 (1H, m), 1.32-

1.40 (1H, m), 2.29 (1H, ddd, J = 10.1, 6.4, 3.5 Hz), 2.79 (1H, brs), 7.07 (2H, dd, J = 8.6, 1.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (3H, brs). 10.27 (1H, s).

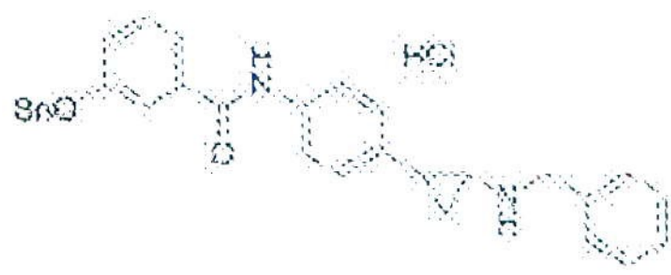
C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-fenoxibenzamida

A través de un método similar al Ejemplo 1, Paso C, se obtuvo el compuesto del título (8.3 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-fenoxibenzamida (27.1 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87-0.94 (1H, m), 0.98 (1H, dt, J = 9.2, 4.5 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.86 (1H, brs), 3.76 (2H, s), 6.94 (2H, d, J - 8.6 Hz), 7.04-7.09 (2H, m), 5 7.16-7.24 (3H, m), 7.25-7.33 (4H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.50-7.61 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.16 (1H, s).

Ejemplo 11

Clorhidrato de N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(benciloxi)benzamida



A) {trans-2-[4-({[3-(benciloxi)fenil]carbonil}amino)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo

A través de un método similar al Ejemplo 28, Paso A, se obtuvo el compuesto del título (164 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (100 mg) y ácido 3-(benciloxi)benzoico (110 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99-1.13 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.83-1.92 (1H, m), 2.59 (1H, brs), 5.19 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, d, J =7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.14 (1H, s).

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(benciloxi)benzamida

A través ce un método similar al Ejemplo 1, Paso B, se obtuvo el compuesto del título (115 mg) a partir de {trans-2-[4-({[3-(benciloxi)fenil]carbonil}amino)fenil]ciclopropil}-carbamato de ter-butilo (154 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 1.30-1.38 (1H, m), 2.28 (1H, brs), 2.76-2.83 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.38-7.51 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.30 (3H, brs), 10.21 (1H, s).

C) Clorhidrato de N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(benciloxi)benzamida

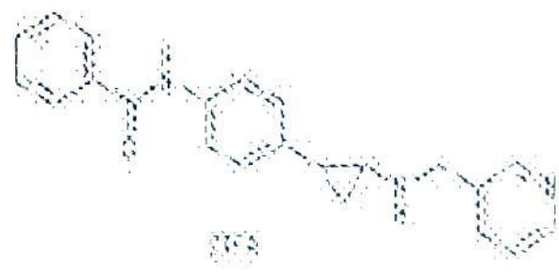
A través de un método similar al Ejemplo 1, Paso C, se agregó una solución de ácido hidroclórico 4N/acetato de etilo a N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(benciloxi)benzamida obtenida de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(benciloxi)benzamida (109 mg) y benzaldehído (29.3 µL), y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (96.1 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.34 (1H, m), 1.46 (1H, brs), 2.41 (1H, brs), 2.89 (1H, brs), 4.29 (2H, brs), 5.19 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.30-7.63 (13H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.44 (2H, br.

s), 10.20 (1H, s).

Ejemplo 12

Bis(trifluoroacetato) de N-(4-{trans-2-[(piridin-3-ilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-benzamida



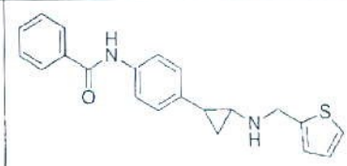
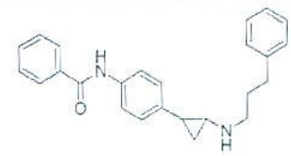
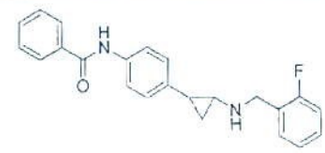
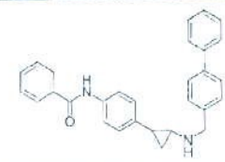
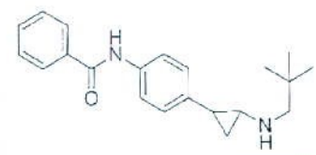
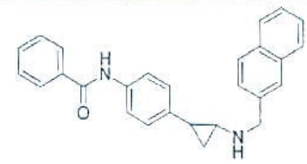
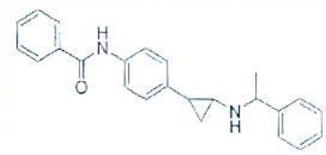
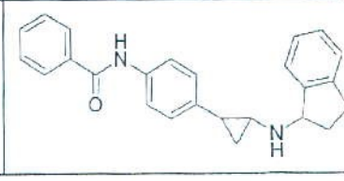
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]benzamida (23 mg) y 3-piridinacarboxialdehído (17 mg) en metanol (0.5 mL), se le agregó ácido acético (0.1 mL) y una solución de borano de 2-picolina (23 mg) en metanol (0.4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a una temperatura de 60°C, y el solvente se evaporó a través de un aparato de soplado con aire. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con 0.1% TFA)) para proporcionar el compuesto del título (2.8 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 344.2.

Los compuestos producidos a través del método descrito en el Ejemplo 12 antes mencionado o un método análogo del mismo, se muestran en las siguientes tablas. En las tablas, MS muestra los valores medidos.

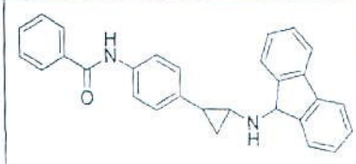
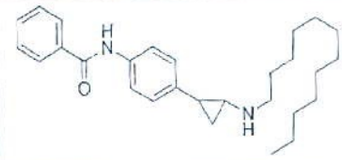
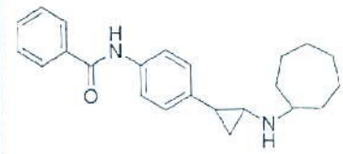
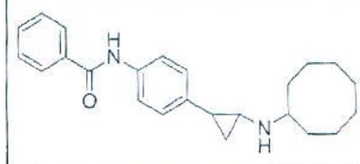
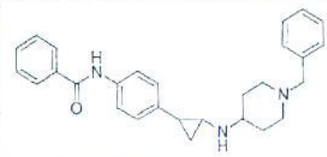
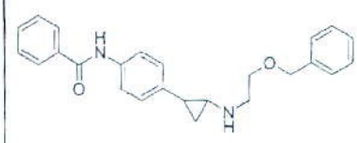
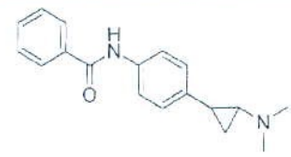
~~133~~
132

[Tabla 1-1]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
13	N-(4-{trans-2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]-ciclopropil}-fenilo)benzamida		CF3COOH	349. 1
14	N-(4-{trans-2-[(3-fenil-propil)amino]-ciclopropil}-fenilo)benzamida		CF3COOH	371. 3
15	N-(4-{trans-2-[(2-fluoro-bencil)amino]-ciclopropil}-fenil)benzamida		CF3COOH	361. 2
16	N-(4-{trans-2-[(bifenil-4-ilmetil)amino]-ciclopropil}-fenilo)benzamida		CF3COOH	419. 3
17	N-(4-[trans-2-[(2,2-dimetil-propil)amino]-ciclopropil}-fenilo)benzamida		CF3COOH	323. 3
18	N-(4-{trans-2-[(naftalen-2-ilmetil)amino]-ciclopropil}-fenilo)benzamida		CF3COOH	393. 3
19	N-(4-{trans-2-[(1-fenil-etil)amino]-ciclopropil}-fenil)benzamida		CF3COOH	357. 2
20	N-(4-[trans-2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)ciclopropil]fenil}-benzamida		CF3COOH	369. 3

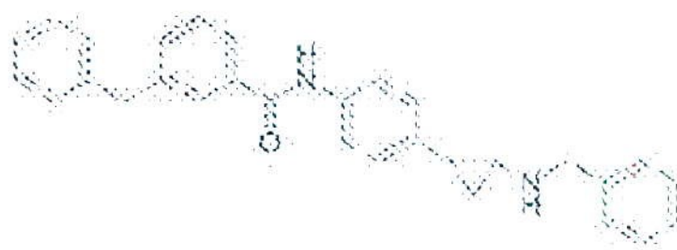
~~131~~
133

[Tabla 1-2]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
21	N-{4-[trans-2-(9H-fluoren-9-ilamino) ciclopropilo]fenil}-ber zamida		CF3COOH	417.3
22	N-{4-[trans-2-(dodecilamino)-ciclopropil]-fenil}benzamida		CF3COOH	421.4
23	N-{4-[trans-2-(cicloheptil-amino)ciclopropil]fenil}-benzamida		CF3COOH	349.3
24	N-{4-[trans-2-(cicloоctil-amino)ciclopropil]fenil}-benzamida		CF3COOH	363.3
25	N-(4-itrans-2-[(1-bencil-piperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-benzamida		2CF3COOH	426.3
26	N-[4-(trans-2-{[2-(benciloxi)-etil]amino}-ciclopropil)-fenil] benzamida		CF3COOH	387.3
27	N-{4-[trans-2-(di metilamino)-ciclopropil]-fenil}benzamida		CF3COOH	281.1

Ejemplo 28

3-bencil-N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}benzamida



A) [trans-2-(4-{[(3-bencilfenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (100 mg) descrito en el documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827) en acetonitrilo (4 mL), se le agregaron ácido 3-bencilbenzoico (103 mg) descrito en el documento (J. Org. Chem. 2001, 66, 2874.), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (93 mg), 1-hidroxibenzotriazol (65.3 mg) y trietilamina (140 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (126 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.45 (9H, s), 1.97-2.03 (1H, m), 2.68 (1H, brs), 4.03 (2H, s), 4.89 (1H, 25 brs), 7.11 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.15-7.24 (3H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35 (2H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 7.71 (1H, :s), 7.88 (1H, brs).

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-bencilbenzamida

Se disolvió [trans-2-(4-{[(3-bencilfenil)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (125 mg) en una solución de ácido hidroclórico 4N/acetato de etilo (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (54.7 mg). MS (API+): $[M+H]^+$ 343.1.

C) 3-bencil-N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}benzamida

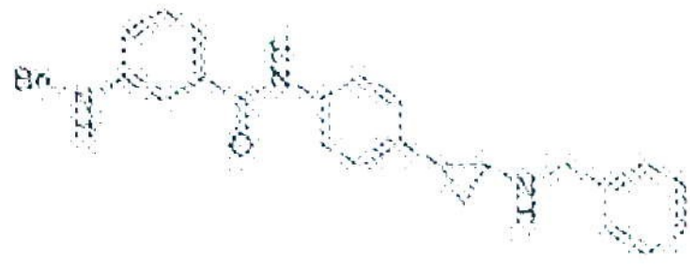
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-bencilbenzamida (69.6 mg) en metanol (1.5 mL) se le agregaron benzaldehído (19 µL) y carbonato hidrógeno de sodio (23.2 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (10.4 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se cristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (29.7 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 433.3.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_5) δ 0.88-0.94 (1H, m), 0.98 (1H, dt, J = 9.0, 4.5 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.86 (1H, 25 brs), 3.76 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.16-7.24 (2H, m), 7.24-7.33 (8H, m), 7.43 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.76-(1H, t, *J* -= 4.0 Hz), 7.80 (1H, s), 10.11 (1H, s).

Ejemplo 29

3-(bencilamino)-N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}benzamida



A) 3-[bencil(ter-butoxicarbonil)amino]benzoato de metilo

~~137~~
136

A una solución de 3-(ter-butoxicarbonilamino)benzoato de metilo (1.08 g) descrito en el documento (Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 3175) en DMF (40 mL) se le agregó hidruro de sodio (258 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se agregó bromuro de bencilo (613 µL). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (125 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.86 (2H, -s), 7.19-7.34 (7H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.88 (1H, s).

B) ácido 3-[bencil(ter-butoxicarbonil)amino]benzoico

A través de un método similar al Ejemplo 33, Paso A, se obtuvo el compuesto del título (121 mg) a partir de 3-[bencil(ter-butoxicarbonil)amino]benzoato de metilo (125 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, s), 4.90 (2H, s), 7.22-7.27 (3H, m), 7.30-7.43 (4H, m), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 1.6 Hz), 7.96 (1H, s).

C) bencil{3-[(4-{trans-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}fenil)carbamoil]fenil}-carbamato de ter-butilo

A través de un método similar al Ejemplo 28, Paso A, se obtuvo el compuesto del título (81.6 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (110 mg) y ácido 3-[bencil(ter-butoxicarbonil)amino]benzoico (121 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08-1.18 (2H, m), 1.41-1.48 (18H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.63-2.76 (1H, m), 4.85 (2H, s),

~~138~~
137

6.52-6.65 (1H, m), 6.89-6.99 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18-7.40 5 (4H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.64 (2H, s), 7.75-7.83 (1H, m), 7.87-8.00 (1H, m).

D) Diclorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(bencilamino)benzamida

A través de un método similar al Ejemplo 1, Paso B, se obtuvo el compuesto del título (35.7 mg) a partir de bencil{3-[(4-{trans-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}-fenil)carbamoil]fenil}carbamato (82 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 1.36 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.24-2.34 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J = 8.2, 4.0 Hz), 4.34 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.07-7.27 (6H, m), 7.29-7.41 (4H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.41 (3H, d, J = 4.4 Hz), 10.07 (1H, s).

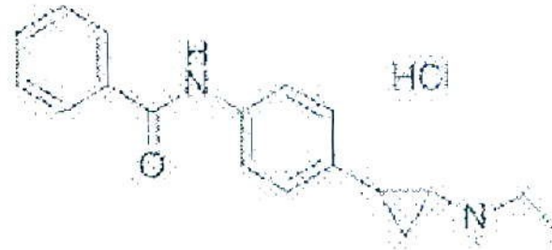
E) 3-(bencilamino)-N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}benzamida

A través de un método similar al del Ejemplo 1, Paso C, se obtuvo el compuesto del título (5.0 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(bencilamino)benzamida 25 (40 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.31 (1H, m), 1.45-1.53 (1H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 4.27-4.32 (2H, m), 4.34 (2H, s), 6.76-6.81 (1H, m), 7.09 (4H, s), 7.16-7.26 (2H, m), 7.33 (2H, s), 7.36-7.40 (2H, m), Z.40-7.45 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.53-9.67 (2H, m), 10.03-10.10 (1H, m).

Ejemplo 30

Clorhidrato de N-{4-[trans-2-(pirrolidin-1-il)ciclopropil]fenil}benzamida



A una mezcla de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]benzamida (100 mg), trietilamina .(0.145 mL), y N,N-dimetilformamida (2.0 mL) se le agregó 1,4-dibromobutano (0.050 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (etilo acetato/metanol), y las fracciones que contienen el producto objetivo se recolectaron y concentraron.

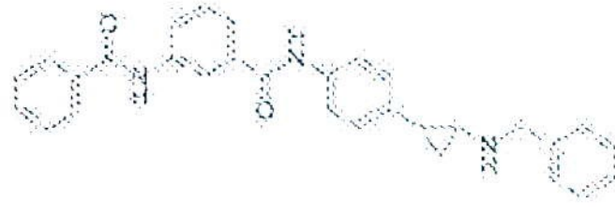
El residuo se disolvió en metanol (5.0 mL), se agregó una solución de metanol y ácido hidroclórico 10% (1.0 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (9.8 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 307.3.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.36-1.48 (1H, m), 1.63 (1H, ddd, J = 10.7, 6.7, 4.3 Hz), 2.00-2.14 (2H, m), 2.14-2.32 (2H, m), 2.64 (1H, ddd, J= 10.4, 6.7, 3.5 Hz), 3.05-3.20 (1H, m), 3.26-3.41 (2H, m), 3.64-3.88 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.49-7.59 (3H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.88-7.95 (2H, m).

Ejemplo 31

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-[(fenilcarbonil)amino]benzamida



A) (trans-2-{4-[({3-[(fenilcarbonil)amino]fenil}carbonil)amino]fenil}-ciclopropil)carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (124 mg) descrito en el documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827) en acetonitrilo (4 mL) se le agregaron ácido 3-[(fenilcarbonil)amino]benzoico (100 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (95 mg), 1-hidroxibenzotriazol (67.2 mg) y trietilamina (69 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó agua. Se agregó acetato de etilo a la mezcla, y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (188 mg).

^{1}H RMN (400, MHz, DMSO-d_5) δ 1.00-1.13 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.83-1.92 (1H, m), 2.60 (1H, brs), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, brs), 7.47-7.71 (7H, m), 7.98-8.05 (3H, m), 8.30 (1H, s), 10.22 (1H, s), 10.45 (1H, s).

B) clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-[(fenilcarbonil)amino]benzamida

Se disolvió (trans-2-{4-[({3-[(fenilcarbonil)amino]fenil}carbonil)amino]fenil}-ciclopropil)carbamato de ter-butilo (188 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (107 mg)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.24 (1H, m), 1.31-

1.40 (1H, *30* m), 2.23-2.33 (1H, m), 2.77-2.84 (1H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48-7.65 (4H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.96-8.03 (3H, m), 8.21-8.37 (4H, m), 10.28 (1H, s), 10.47 (1H, s).

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-[(fenilcarbonil) amino]benzamida

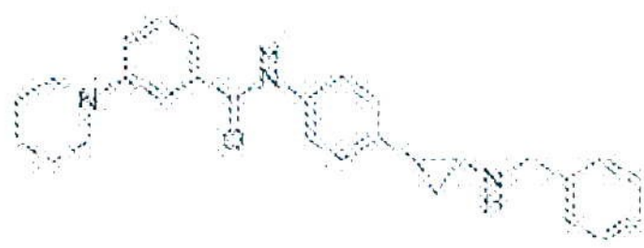
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(fenilcarbonil)amino]benzamida (85.5 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron benzaldehído (21 µL) y carbonato hidrógeno de sodio (26.4 mg) . La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (11.9 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se cristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (6.2 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 462.2.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92-0.99 (1H, m), 1.10 (1H, dt, J = 9.2, 4.8 Hz), 1.91 (1H, ddd, J= 9.2, 5.9, 3.2 Hz), 2.33-2.39 *20* (1H, m), 3.84-3.94 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 7.43-7.54 (5H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82-7.91 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, s).

Ejemplo 32

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-piperidin-1-ilbenzamida



A) {trans-2-[4-({[3-(piperidin-1-il)fenil]carbonil}amino)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (105 mg) descrito en el documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827) en acetonitrilo 5 (3 mL) se le agregaron ácido 3-(piperidin-1-il)benzoico (105 mg) descrito en un documento (J. Med. Chem. 1997, 40, 331.), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (81 mg), 1-hidroxibenzotriazol (57.2 mg) y trietilamina (59 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (142 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99-1.11 (2H, m), 1.35-1.41 (9H, m), 1.51-1.60 (2H, m), 1.63 (4H, d, J = 4.9 Hz), 1.87 (1H, brs), 2.55-2 63 (1H, m), 3.18-3.24 (4H, m), 4.83 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.63 (2H, 4, J = 8.6 Hz), 10.06 (1H, s).

B) Diclorhidrato de N-{4-[trans-2-aminociclopropil]fenil}-3-(piperidin-1-il)benzamida

Se disolvió {trans-2-[4-({[3-(piperidin-1-il)fenil]carbonillamino)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo (142 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida

~~143~~
142

para proporcionar el compuesto del título (121 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14-1.27 (1H, m), 1.31-1.45 (1H, m), 1,63 (2H, brs), 1.81 (4H, brs), 2.25-2.36 (1H, m), 2.79 (1H, brs), 3.29-3.48 (4H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.52 (2H,. brs), 7.71 (2H, d, J = 8.6Hz), 8.38-8.53 (3H, m), 10.31 (1H, brs).

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(piperidin-1-il)benzamida

A una solución de diclorhidrato N-{4-[trans-2-aminociclopropil]fenil}-3-(piperidin-1-il)benzamida (64.2 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron benzaldehído (16 µL) y carbonato de hidrógeno de sodio (19.8 mg). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (8.9 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (51.0 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 426.3.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92-0.99 (1H, m), 1.10 (1H, dt, J = 9.4, 4.7 Hz), 1.55-1.63 (2H, m), 1.71 (4H, quin, J = 5.6 Hz), 1.88-1.94 (1H, m), 2.36 (1H, dt, J = 7.2, 3.6 Hz), 3.19-3.25 (4H, m), 3.84-3.93 (2H, m), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22-7.35 (6H, m), 7.45 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, brs).

Ejemplo 33

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida



~~444~~ 143

A) ácido 3-(2-oxopiperidin-1-il)benzoico

A una solución de 3-(2-oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo (114 mg) descrito en un documento (J. Med. Chem. 1997, 40, 331) en THF (3.0 mL)-agua (0.5 mL) se le agregó monohidrato hidróxido de litio (61.5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se agregó una solución de ácido cítrico en 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y e extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (34.7 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.67-1.98 (4H, m), 2.40 (2H, t, J = *10* 6.5 Hz), 3.63 -(2H, t, J = 5.5 Hz), 7.39-7.60 (2H, m), 7.73-7.90 (2H, m), 12.39 (1H, brs).

B) {trans-2-[4-({[3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]carbonil}amino)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (230 mg) descrita en un documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827) en acetonitrilo (7 mL) se le agregó ácido 3-(2-oxopiperidin-1-il)benzoico (169 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (177 mg), 1-hidroxibenzotriazol (125 mg) y trietilamina (128 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El

solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (53.4 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09-1.18 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.81-1.91 (2H, m), 1.91-2.07 (3H, m), 2.58 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.69 (1H, brs), 3.65 (2H, brs), 4.90 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J = 8.6. Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 8.40 (1H, brs).

C) Clorhidrato de N-{4-[trans-2-aminociclopropil]fenil}-3-(2-oxopiperidin-1- il)benzamida

Una solución mezclada de {trans-2-[4-({[3-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]carbonil}amino)fenil]ciclopropil}-carbamato de ter-butilo (53.4 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (38.5 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1.31-1.48 (2H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.39 (1H, brs), 2.58 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 3.76 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.81-7.92 (2H, m).

D) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida

A una solución de clorhidrato de N-{4-[trans-2-aminociclopropil]fenil}-3-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (27.1 mg) en metanol (1 mL) se le agregaron benzaldehído (7.14 µL) y carbonato hidrógeno de sodio (8.9 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le agregó borohidruro de sodio (4.0 mg). La mezc a se agitó durante 1 hora y se agregó agua.

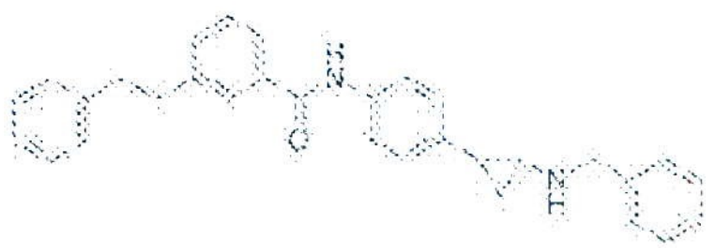
La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10.9 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 440.3.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92-0.99 (1H, m), 1.10 (1H, dt, J = 9.2, 4.8 Hz), 1.88-2.01 (6H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.58 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.61-3.69 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 1.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22-7.37 (6H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 8.35 (1H, brs).

Ejemplo 34

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(2-feniletil)benzamida



A) {trans-2-[4-({[3-(2-feniletil)fenil]carbonil}amino)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo

A través de ur método similar al Ejemplo 28, Paso A, se obtuvo el compuesto del título (232 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (191 mg) y ácido 3-(2-feniletil)benzoico (145 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98-1.13 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.82-1.93 (1H, m), 2.58 (1H, brs), 2.87-3.02 (4H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.14-7.32 (6H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.86 (2H, d, J =8.3 Hz), 10.08

(1H, s).

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(2-feniletil)benzamida

A través de un método similar al Ejemplo 1, Paso B, se obtuvo el compuesto del título (154 mg) a partir de {trans-2-[4-({[3-(2-feniletil)fenil]carbonillamino)fenil]ciclopropil}-carbamato de ter-butilo (232 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11-1.25 (1H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 2.21-2.36 (1H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.86-3.02 (4H, m), *25* 7.07-7.40 (9H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.34 (3H, brs) 10.14 (1H, s).

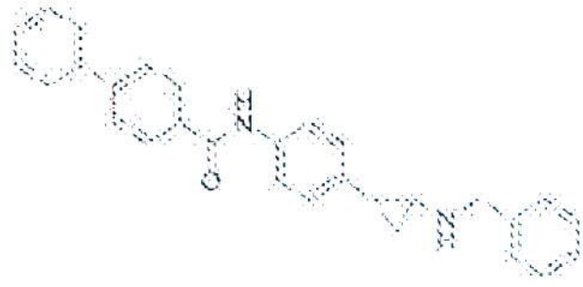
C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(2-feniletil) benzamida

A través de un método similar al Ejemplo 1, Paso C, se obtuvo el compuesto del título (85.4 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(2-feniletil)benzamida (100 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.83-1.03 (2H, m), 1.80 (1H, ddd, J = 9.0, 5.8, 3.0 Hz), 2.18 (1H, dt, J = 6.7, 3.6 Hz), 2.83-3.03 *5* (4H, m), 3.77 (2H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.13 - 7.40 (12H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.04 (1H, s).

Ejemplo 35

N-{4-[trans-2-.(bencilamino)ciclopropil]fenil}bifenil-4-carboxamida



A) (trans-2-{4-[(bifenil-4-

ilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamatoa de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato ter-butilo (150 mg) descrita en un documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827) en acetonitrilo (6 mL) se le agregaron ácido bifenil-4-carboxílico (100 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (116 mg), 1-hidroxibenzotriazol (82 mg) y trietilamina (84 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (131 mg). MS (API+): $[M-tBu+2H]^+$ 373.2.

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida

Se disolvió (trans-2-{4-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo (154 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (81.9 mg). MS (API+): $[M+H]^+$ 329.2.

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}bifenil-4-carboxamida

A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (82 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron benzaldehído (25 µL) y carbonato hidrógeno de sodio (31.5 mg). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (14.2

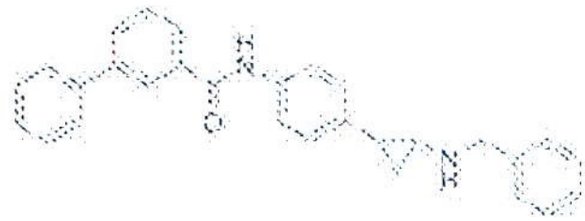
mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (6.4 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 419.2.

^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ 0.88 - 1.03 (2H, m), 1.81 (1H, s), 2.16 - 2.24 (1H, m), 3.77 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.27 - 7.34 (4H, m), 7.44 (1H, d,, J = 7.3 Hz), 7.48 - 7.55 (2H, m), 7.64 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.74 - 7.79 (2H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.19 (1H, s).

Ejemplo 36

N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}bifenil-3-35 carboxamida



A) (trans-2-{4-[(bifenil-3-ilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (100 mg) descrita en un documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827) en acetonitrilo (4 mL) se le agregaron cloruro de bifenil-3-carbonilo (131 mg) y trietilamina (61.1 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó agua. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo, y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el

~~150~~ 149

compuesto del título (154 mg). MS (API+): $[M-^tBu+2H]^+$ 373.2.

B) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-3-carboxamida

Se disolvió (trans-2-(4-[(bifenil-3-ilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo (154 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un compuesto del título (130 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 329.2.

C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}bifenil-3-carboxamida

A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-3-carboxamida (130 mg) en metanol (4 mL) se le agregaron benzaldehído (40 µL) y carbonato de hidrógeno de sodio (49.9 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le agregó borohidruro de sodio (22.5 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (60.4 mg).

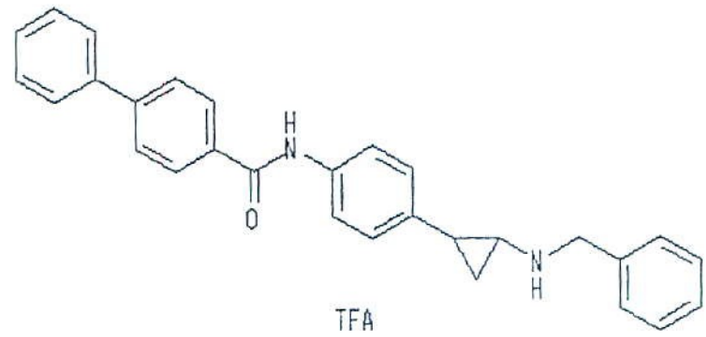
MS (API+): $[M+CH_3CN+H]^+$ 460.4.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85-1.06 (2H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 2.16-2.23 .(1H, m), 2.81-2.96 (1H, m), 3.77 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 7.43 (1H, d, J= 7.3 Hz), 7.49-7.56 (2H, m), 7.63 (3H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (2H, d, J= 7.3 Hz), 7.90 (2H, dd, J = 18.3, 7.8 Hz), 8.20 (1H, s), 10.24 (1H, s).

151
150

Ejemplo 37

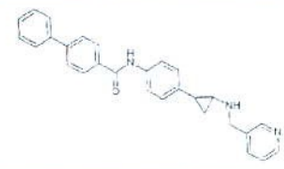
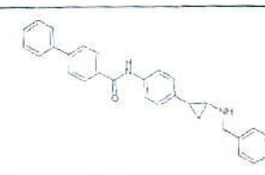
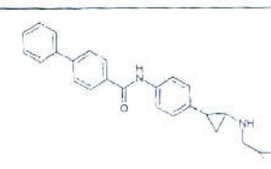
Trifluoroacetato de N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}bifenil-4-carboxamida



A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (26 mg) y benzaldehído (10 mg) en metanol (1 mL) se le agregó ácido acético (0.1 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 45°C durante 1 hora y se le agregó borano de 2-picolina (17 mg). La mezcla se agitó durante la noche a una temperatura de 60°C, y el solvente se evaporó mediante un aparato de soplado con aire. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con 0.1% TFA)) para proporcionar el compuesto del título (3.3 mg). MS (API+): $[M+H]^+$ 419.3.

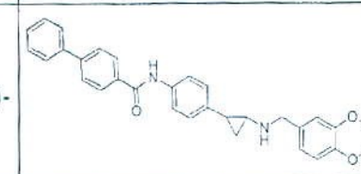
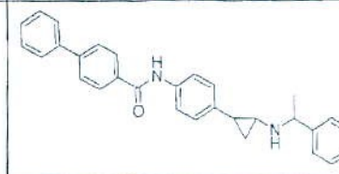
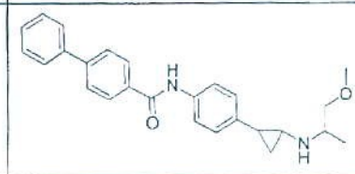
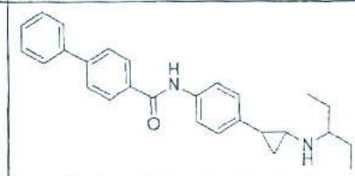
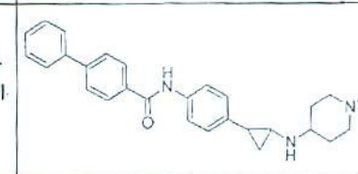
Los compuestos producidos a través del método descrito en el Ejemplo 37 antes mencionado, o un método análogo del mismo, se muestran en las siguientes tablas. En las Tablas, MS muestra los valores medidos.

[Tabla 1-3]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
38	N-(4-{trans-2-[(piridin-3-ilmetil)amino]-ciclopropil}-fenil)bifenil-4-carboxamida		2CF3COOH	420.3
39	N-(4-{trans-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]-ciclopropil}-fenil)bifenil-4-carboxamida		2CF3COOH	420.3
40	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]-ciclopropil}-fenil)bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	383.3

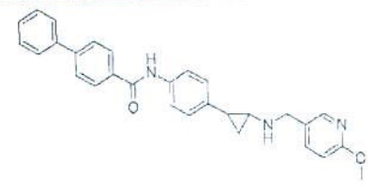
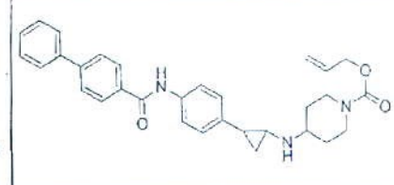
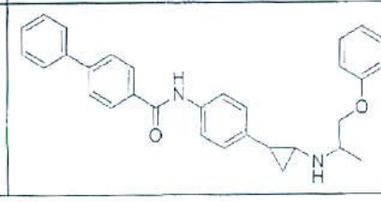
~~152~~
151

[Tabla 1-4]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
46	N-(4-{trans-2-[(3,4-dimetoxibencil)amino]ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	479.3
47	N-(4-{trans-2-[(1-feniletil)amino]-ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	433.3
48	N-(4-{trans-2-[(2-metoxi-1-metiletil) amino]ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	401.3
49	N-(4-{trans-2-[(1-etilpropil)amino]-ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	399.3
50	N-(4-trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino] ciclopropil}fenil)-bifenil 4-carboxamida		2CF3COOH	426.4

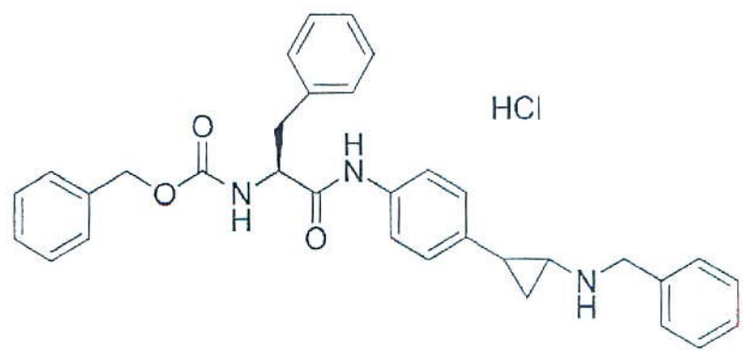
153
152

[Tabla 1-5]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
54	N-{4-[trans-2-{[metoxipiridin-3-il)metil]amino}-ciclopropil]-fenil}bifenil-4-carboxamida		2CF3COOH	450.3
55	4-{[trans-2-{4-[(bifenil-4-il-carbonil)amino]-fenil}ciclopropil]amino}-piperidina-1-carboxilato de alilo		CF3COOH	496.4
56	N-(4-{trans-2-[(1-metil-2-fenoxietil)-amino]ciclopropil} fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	463.3

Ejemplo 57

Clorhidrato de N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-Nα-[(benciloxi)carbonil]-L-fenilalaninamida



~~154~~
153

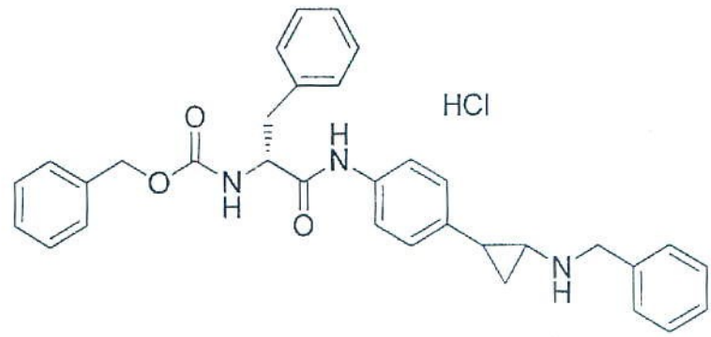
A una mezcla de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-Nα-[(benciloxi)carbonil]-L-fenilalaninamida (100 mg) descrita en un documento (*J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 6827.), carbonato hidrógeno de sodio (27.0 mg), y metanol (2.00 mL) se le agregó benzaldehído (0.022 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se agregó borohidruro de sodio (12.2 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF deshidratado (4.00 mL), y se enfrió en un baño de hielo, y se agregó borohidruro de sodio (8.12 mg). El baño de hielo se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2.00 mL) y THF deshidratado (2.00 mL), y se enfrió en un baño de hielo, se agregó borohidruro de sodio (8.12 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó carbonato de hidrógeno de sodio saturado, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y las fracciones que contienen el producto objetivo se combinaron y concentraron. El residuo se disolvió en metanol (5.00 mL), se agregó una solución de metanol de ácido hidroclórico al 10% (1.00 mL) y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (82.3 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 520.4.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.25-1.41 (1H, m), 1.49 (1H, ddd, J = 25 10.5, 6.6, 4.4 Hz), 2.42 (1H, ddd, J = 10.2, 6.6, 3.5 Hz), 2.89-3.03 (2H, m), 3.03-3.19 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.97-5.12 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.14-7.35 (10H, m), 7.35-7.54 (7H, m).

Ejemplo 58

Clorhidrato de N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-Nα-[(benciloxi)carbonil]-D-fenilalaninamida



A una mezcla de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-Nα-[(benciloxi)carbonil]-D-fenilalaninamida (100 5 mg) descrita en un documento (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827), carbonato hidrógeno de sodio (27.0 mg), y metanol (4.00 mL) se le agregó benzaldehído (0.022 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a una temperatura de 70°C. La mezcla de reacción se diluyó con THF deshidratado (6.00 mL), y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó borohidruro de sodio (24.4 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó carbonato de hidrógeno de sodio saturado, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuc, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y las fracciones que contienen el producto objetivo se combinaron y concentraron. El residuo se disolvió en metanol (5.00 mL), se agregó una solución de metanol de ácido c órico al 10% (1.00 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (84.6 mg).

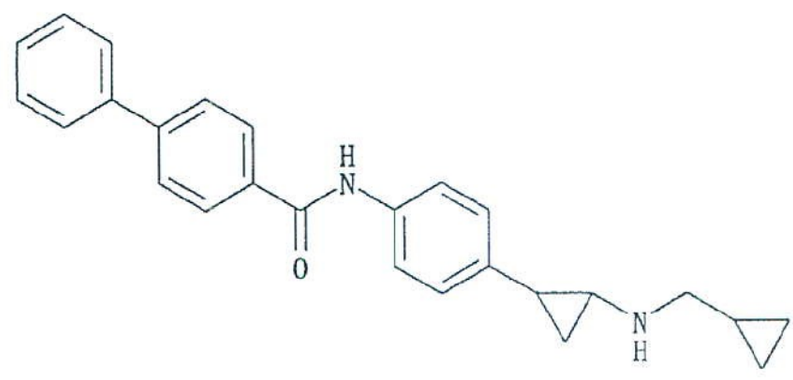
MS (API+): $[M+H]^+$ 520.4.

^{1}H RMN (300 .MHz, CD_3OD) δ 1.25-1.41 (1H, m), 1.42-1.55 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, .m), 2.88-3.03 (2H, m), 3.03-3.20 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.47 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.96-5.13 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.15-7.36 (10H, m), 7.36-7.53 (7H, m).

En los siguientes Ejemplos, se omite la descripción de las sales (por ejemplo, HCl, 2HCl, TFA, 2TFA) en las fórmulas estructurales.

Ejemplo 59

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)am no]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida



Una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (2.2 g) en metanol (75 mL)/THF (75 m_) se enfrió con hielo, y se le agregaron ciclopropanocarbaldehído (549 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (1.01 g) se le agregaron. La mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una

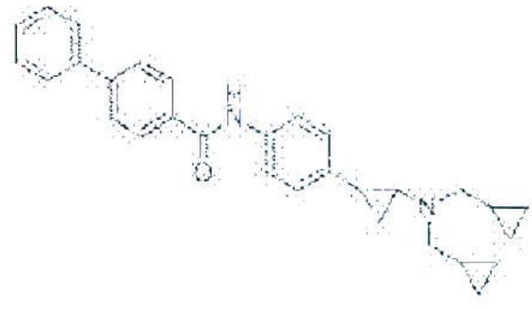
temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (456 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora, y se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, acetato de etilo/metanol). Se agregó una solución de metanol de ácido hidroclórico al 10%, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de etanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1.62 g).

MS (API+): $[M+H]^+$ 383.1.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.38-0.48 (2H, m), 0.69-0.78 (2H, m), 1.06-1.21 (1H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 2.47 (1H, ddd, J= 10.1, 6.5, 3.5 Hz), 2.96-3.04 (1H, m), 3.09 (2H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz) 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36-7.44 (1H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.65-7.73 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 60

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[bis(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida



A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)feni]bifenil-4-carboxamida (100 mg) en

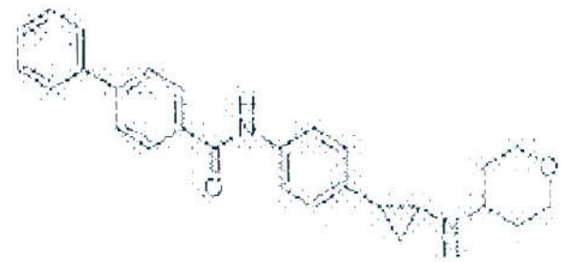
metanol (5.4 mL) se le agregaron ácido acético (0.6 mL), ciclopropanocarbaldehído (0.023 mL) y complejo de 2-picolina-borano (44 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas, y se agregaron DMF (4 mL) y complejo de 2-picolina-borano (29.3 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se agregó ciclopropanocarbaldehído (0.010 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se agregó ciclopropanocarbaldehído (0.008 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se le agregaron agua y acetato de etilo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y se agregó una solución de metanol de ácido hidroclórico al 10% (1.0 mL) al producto obtenido. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (26.1 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 437.3.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.27-0.61 (4H, m), 0.61-0.96 (4H, m), 1.03-1.39 (2H, m), 1.52 (1H, brs), 1.77 (1H, brs), 2.71 (2H, s), 3.11-3.55 (4H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34-7.55 (3H, m), 7.63-7.84 (6H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 61

Clorhidrato de N-{4-[trans-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopropil]fenil}bifenil-4-carboxamida



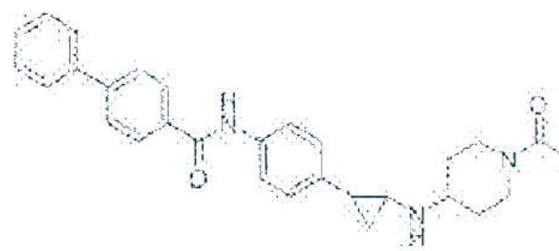
A través de un método similar al Ejemplo 59, se obtuvo el compuesto del título (39 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (120 mg) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (32.9 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 413.4.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.37-1.58 (2H, m), 1.64-1.83 (2H, m), 2.10 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.42-2.57 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.41-3.67 (3H, m), 4.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34-7.55 (3H, m), 7.65-7.82 (6H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 62

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida



A través de un método similar al Ejemplo 59, se obtuvo el compuesto del título (31 5 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (120 mg) y 1-acetilpiperidir-4-ona (46.4 mg).

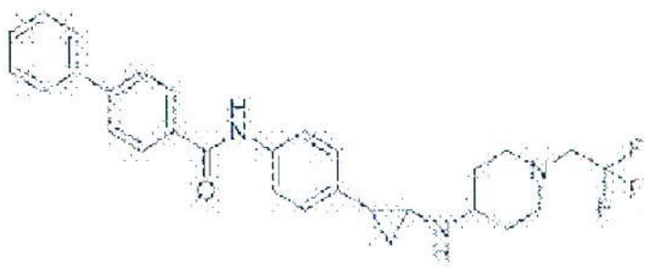
MS (API+): $[M+H]^+$ 454.3.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.06-1.88 (5H, m), 2.03-2.43 (5H, m), 2.51-3.16 (3H, m), 3.50-3.87 (1H, m), 3.97-4.25 (1H, m), 4.49-4.78 (1H, m), 7.19-7.53 (5H, m), 7.66-7.81 (6H, m),

8.03 (2H, d, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 63

Clorhidrato de N-{4-[trans-2-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino}ciclopropil]fenil}bifenil-4-carboxamida



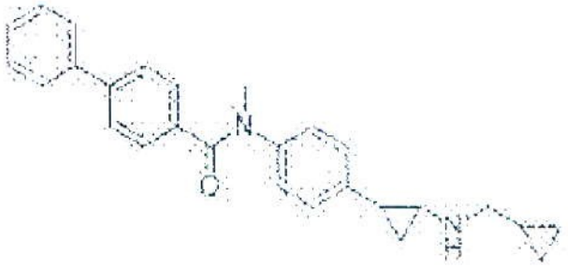
A través de un método similar al Ejemplo 59, se obtuvo el compuesto del título (23 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (164 mg) y 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ona (91 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 494.3.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.43-1.60 (2H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.69-2.85 (3H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 3.36-3.75 (4H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 7.68-7.73 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.01-8.06 (2H, m).

Ejemplo 64

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-N-metilbifenil-4-carboxamida



A) (trans-2-{4-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]fenil}ciclopropil)(ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo

~~161~~ 160

A una solución de clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida (90 mg) y trietilamina (43.5 mg) en THF (2 mL) se le agregó dicarbonato de di-ter-butilo (60.9 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2.5 mL), se agregó hidruro de sodio (12.9 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó yoduro de metilo (52.9 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se vertió en una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (105 mg).

MS (API+): $[M\text{-}tBu+2H]^+$ 441.3.

B) Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-N-metilbifenil-4-carboxamida

A una solución de (trans-2-{4-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]fenil}ciclopropil)(ciclopropilmetil) carbamato de ter-butilo (248 mg) en THF (5 mL) se le agregó metanol de ácico hidroclórico al 10% (20 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico

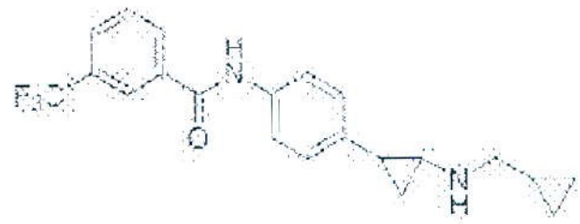
para proporcionar el compuesto del título (62 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 397.3.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.19-0.29 (2H, m), 0.50-0.61 (2H, m), 0.87-1.02 (1H, m), 1.16-1.30 (1H, m), 1.31-1.43 (1H, m), 2.30 (1H, ddd, J = 10.2, 6.5, 3.7 Hz), 2.82 (1H, dt, J = 7.8, 4.0 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 6.97-7.08 (4H, m), 7.19-7.41 (7H, m), 7.42-7.48 (2H, m).

Ejemplo 65

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (150 mg) en metanol *30* (10 mL)/THF (10 mL) se le agregaron ciclopropanocarbaldehído (38.3 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (70.6 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (31.8 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C, y se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa. La mezcla se extracto con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol). Al producto obtenido se le agregó una solución

~~163~~ 162

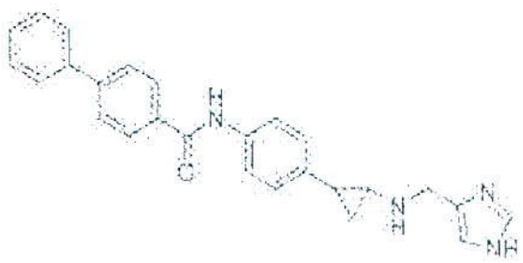
de metanol de ácido hidroclórico al 10%, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (79 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 375.2.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0.42 (2H, m), 0.68-0.78 (2H, m), 1.05-1.18 (1H, m), 1.34-1.54 (2H, m), 2.46 (1H, ddd, J= 10.2, 6.5, 3.3 Hz), 2.98 (1H, m), 3.08 (2H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63-7.77 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.13-8.28 (2H, m).

Ejemplo 66

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida



A través de un método similar al Ejemplo 59, se obtuvo el compuesto del título (78 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (150 mg) y 1H-imidazol-4-carbaldehído (39.5 mg).

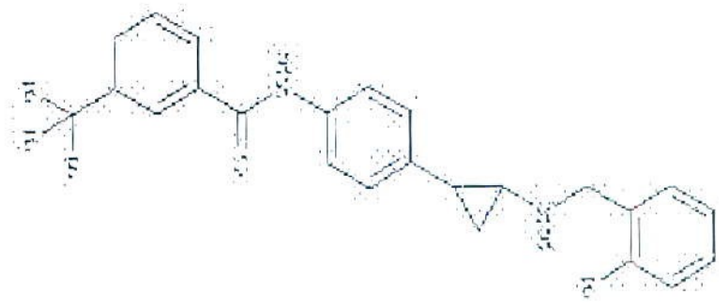
MS (API+): $[M-H]^+$ 409.0.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.40-1.49 (1H, m), 1.60 (1H, ddd, J = 10.6, 6.7, 4.3 Hz), 2.51-2.61 (1H, m), 3.08 (1H, dq, J = 4.3, 5 3.2 Hz), 4.61 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.65-7.73 (4H, m), 7.75-7.82 (3H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.02 (1H, d, J = 1.1 Hz).

Ejemplo 67

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(2-

fluorobencil)aminc]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



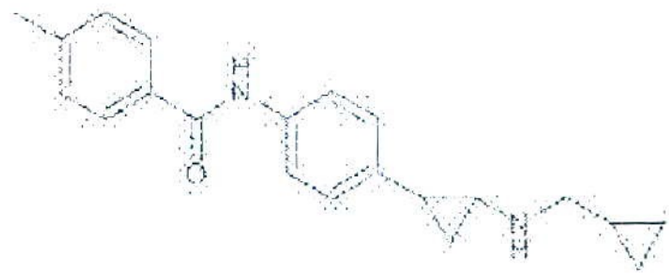
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del t tulo (90 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (120 mg) y 2-fluorobenzaldehído (54.3 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 429.0.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.36-1.55 (2H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 3.03 (1H, dt, J =7.5, 3.8 Hz), 4.47 (2H,.. s), 7.15 (2H. d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.34 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.63-7.80 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16-8.30 (2H, m).

Ejemplo 68

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmet l)amino]ciclopropil}fenil)-4-metilbenzamida



A) (4-{trans-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]ciclopropilfenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)cic opropil]carbamato de ter-butilo (16.8 g) desc ita

en un documento (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827) y trietilamina (11.32 mL) en THF (338 mL) se le agregó cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (11.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y vertió en una solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (19.0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07-1.19 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.95-2.08 (1H, m), 2.68 (1H, brs), 4.81 (3H, brs), 6.84 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.8 Hz).

B) Clorhidrato de [4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se disolvió (4-{trans-2-[(ter-butoxicarbonil) amino]ciclopropil}fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (19.0 g) en una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (188 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (16.2 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09-1.22 (1H, m), 1.24-1.37 (1H, *30* m), 2.16-2.30 (1H, m), 2.69-2.81 (1H, m), 4.93 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (3H, brs), 10.11 (1H, brs).

C) (4-{trans-2-[(ter-butoxicarbonil)(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución de clorhidrato de [4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (16.2 g) y

carbonato de hidrógeno de sodio (7.56 g) en THF (112 mL)/metanol (112 mL) se le agregó ciclopropanocarbaldehído (4.37 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 2 horas, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (3.4 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (14.7 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (15.9 g).

^{1}H RMN (300.MHZ, DMSO-d_6) δ 0.05-0.15 (1H, m), 0.16-0.27 (1H, m), 0.32-0.51 (2H, m), 0.89-1.04 (1H, m), 1.12-1.25 (2H, m), 1.35 (9H, s), 2.00-2.08 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 14.2, 6.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 14.2, 6.9 Hz), 4.93 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 25 10.06 (1H, brs).

D) [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo

A una solución de (4-{trans-2-[(ter-butoxicarbonil)(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (15.9 g) en THF (166 mL) se le agregó polvo de zinc (32.6 g) y ácido acético (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se le agregaron una solución de hidróxido de sodio 1N (100 mL) y acetato de etilo (500 mL) se le agregaron, y la mezcla se filtró a través de celita. La capa orgánica se separó a partir del licor madre, se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera

saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (6.83 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.06-0.16 (1H, m), 0.16-0.26 (1H, m), 0.33-0.48 (2H, m), 0.89-1.12 (3H, m), 1.36 (9H, s), 1.85-1.95 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J = 14.2, 6.8 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 14.2, 6.8 Hz), 4.83 (2H, s), 6.46 (2H, d, *10* J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 7.9 Hz).

E) (ciclopropilmetil)(trans-2-{4-[(4-metilbenzoil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (75.0 mg) y trietilamina (41.5 µL) en THF (1.24 mL) se le agregó cloruro de 4-toluoilo (39.4 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (104.3 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.06-0.16 (1H, m), 0.18-0.29 (1H, m), 0.34-0.51 (2H, m), 0.91-1.04 (1H, m), 1.11-1.25 (2H, m), 1.36 (9H, s), 2.01-2.11 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.67-2.76 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 14.3, 7.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 14.3, 7.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.2 Hz)^, 7.86 (2H, d, J = 7.7 Hz), 10.08 (1H, s).

F) Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-4-metilbenzamida

Se disolvió (ciclopropilmetil)(trans-2-{4-[(4-

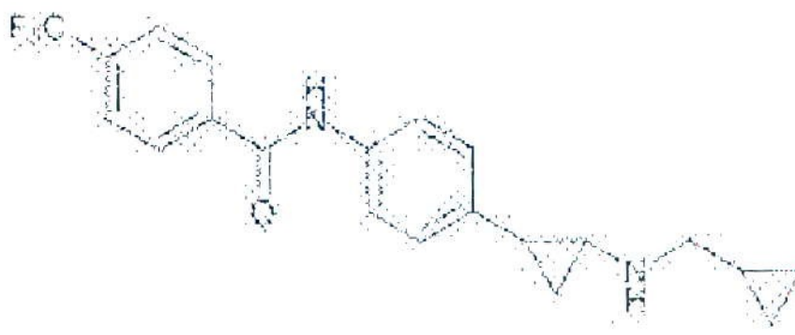
metilbenzoil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo (104.3 mg) en una solución de ácido haidroclórico/éter ciclopentilo metílico 4N (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (65.0 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 321.2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32-0.41 (2H, m), 0.52-0.63 (2H, m), 0.99-1.13 (1H, m), 1.21-1.32 (1H, m), 1.42-1.56 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.41-2.47 (1H, m), 2.84-3.04 (3H, m), 7.15 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7:33 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.86 (2H, d, J = 7.9 Hz), 9.15 (2H, brs), 10.14 (1H, s).

Ejemplo 69

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil]fenil)-4-trifluorometil)benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 68, Pasos E y F, se obtuvc el compuesto del título (65.9 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (73.0 mg) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (43.0

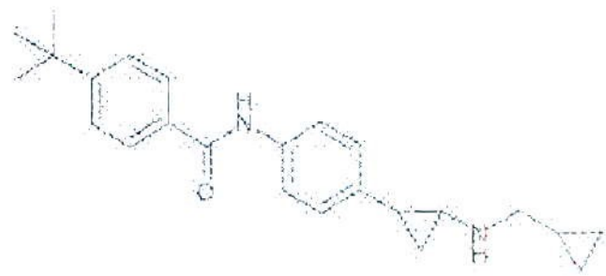
µL).

MS (API+): $[M+H]^+$ 375.4.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.31-0.43 (2H, m), 0.50-0.64 (2H, *25* m), 1.01-1.15 (1H, m), 1.23-1.33 (1H, m), 1.43-1.60 (1H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 2.83-3.03 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 .(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9:27 (2H, brs), 10.48 (1H, s).

Ejemplo 70

Clorhidrato de 4-ter-butil-N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)benzamida



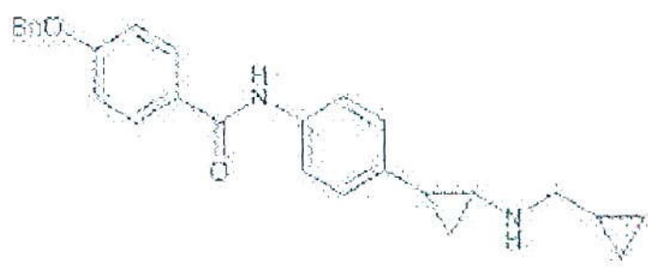
A través de un método similar al Ejemplo 68, Pasos E y F, se obtuvo el compuesto del título (67.6 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (71.3 mg) y cloruro de 4-ter-butilbenzoilo (55.3 µL).

MS (API+): $[M+H]^+$ 363.4.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32-0.41 (2H, m), 0.53-0.65 (2H, m), 0.98-1.13 (1H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 1.32 (9H, s), 1.41-1.55 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.81-3.05 (3H, m), 7.15 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.1Hz), 9.16 (2H, brs), 10.16 (1H, s).

Ejemplo 71

Clorhidrato de 4-(benciloxi)-N-(4-{trans-2-[(ciclop·opilmetil)amino]ciclopropil}fenil)benzamida



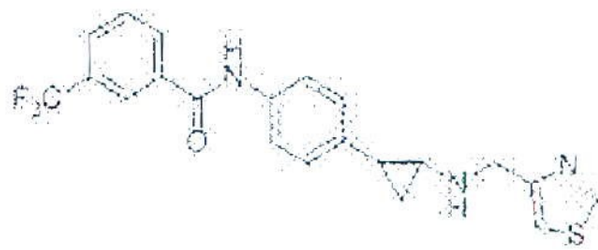
A través de un método similar al Ejemplo 68, Pasos E y F, se obtuvo el compuesto del título (50.2 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de terbutilo (70.9 mg) y cloruro de 4-(benciloxi)benzoilo (69.4 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 413.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.30-0.40 (2H, m), 0.51-0.63 (2H, m), 0.96-1.13 (1H, m), 1.21-1.32 (1H, m), 1.39-1.53 (1H, m), 5 2.42 (1H, m), 2.85-3.04 (3H, m), 5.21 (2H, *s*), 7.05-7.20 (4H, m), 7.30-7.51 (5H, m), 7.70 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.03 (2H, brs), 10.07 (1H, s).

Ejemplo 72

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1,3-tiazol-4-ilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (40 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) y 1,3-tiazol-4-carbaldehído (33 mg).

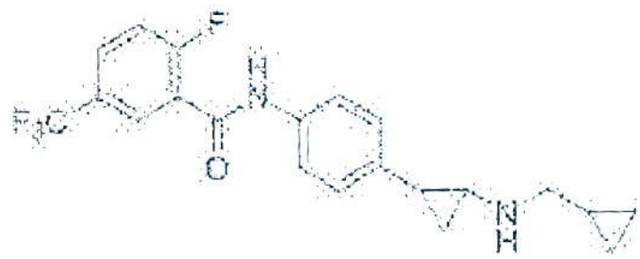
MS (API+): $[M+H]^+$ 417.9.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.34-1.55 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.04 (1H, td, J = 4.3, 3.4 Hz), 4.58 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64-7.79 (4H, m), 7.90 (1H, d, J - 7.9 Hz), 8.16-8.29 (2H, m), 9.10 (1H, d, J = 1.9 Hz).

Ejemplo 73

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-

[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



A) (ciclopropilmetil)[trans-2-(4-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo

Una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (80.0 mg) y trietilamina (32.1 mg) en acetonitrilo (3 mL) se enfrió con hielo, y se le agregó cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (71.9 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se vertió en agua bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (115 mg).

MS (API+): $[M-tBu+2H]^+$ 437.0.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.12-0.31 (2H, m), 0.37-0.54 (2H, m), 0.93-1.12 (1H, m), 1.22-1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.07-2.16 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 2.99-3.13 (1H, m), 3.19-3.35 (1H, *20* m), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.38 (1H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75-7.84 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 6.7 Hz).

B) Clorhidrato de N-(4-{trans-2-

[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución de (ciclopropilmetil)[trans-2-(4-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]aminoJfenil)-ciclopropil]carbamato ter-butilo (110 mg) en THF (1 mL) se enfrió con hielo, y se le agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (15 *30* mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se evaporó bajo presión reducica. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (72.0 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 393.0.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.38-0.48 (2H, m), 0.69-0.79 (2H, m), *5* 1.09-1.18 (1H, m), 1.36-1.58 (2H, m), 2.49 (1H, ddd, J= 10.0, 6.5, 3.7 Hz), 2.96-3.04 (1H, m), 3.09 (2H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.86-7.97 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 6.2, 2.3 Hz).

Ejemplo 74

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



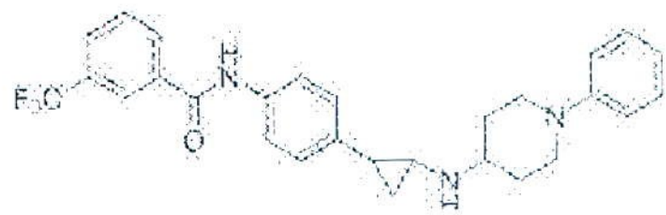
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvc el compuesto del título (65 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) y 1-bencilpiperidin-4-ona (55.2 mg).

MS (API+) : $[M+H]^+$ 494.2.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.42-1.63 (2H, m), 2.02-2.21 (2H, m), 2.39-2.59 (3H, m), 3.03. (1H, brs), 3.14-3.25 (2H, m), 3.56-3.74 (3H, m), 4.37 (2H, brs), 7.23 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.50-7.61 25 (5H, m), 7.66-7.80 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.16-8.29 (2H, m).

Ejemplo 75

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-fenilpiperidin-4-il)amino]ciclopropiljfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



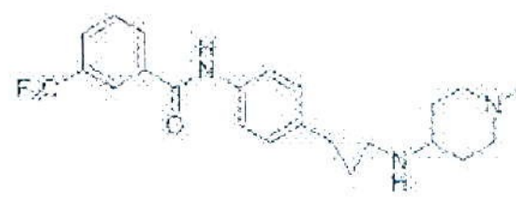
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (45 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-5 (trifluorometil)benzamida (80 mg) y 1-fenilpiperidin-4-ona (51.1 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 480.1.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.46-1.69 (2H, m), 2.22-2.44 (2H, m), 2.46-2.66 (3H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.59-3.97 (5H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.69-7.79 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16-8.30 (2H, m).

Ejemplo 76

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



A una solución de clorhidrato N-[4-(trans-2-

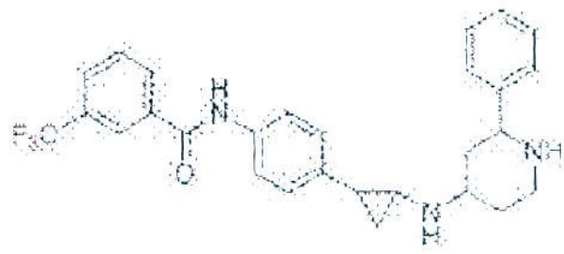
aminpciclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) en metanol (3 mL)/THF (3 mL) se le agregaron 1-metilpiperidin-4-ona (33.0 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (37.7 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 2 horas, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le agregó borohidruro de sodio (17.0 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C, y se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, acetato de etilo/metanol). Se agregó una solución de metanol de ácido hidroclórico al 10% y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 418.0.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.42-1.65 (2H, m), 2.02-2.22 (2H, m), 2.34-2.63 (3H, m), 2.92 (3H, s), 3.01-3.27 (3H, m), 3.60-3.78 (3H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.79 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.17-8.28 (2H, m).

Ejemplo 77

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(2-fenilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



~~175~~
174

A) 2-fenil-4-{[trans-2-(4-{[3-(trifluorometil)benzoil]aminolfenil)ciclopropil]amino}-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de clorhidrato N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (60 mg) en metanol (1.5 mL)/THF (1.5 mL) se le agregaron 4-oxo-2-fenilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (60.2 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (28.3 mg) . La mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora, *30 y* se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (12.7 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (62 mg).

MS (API+): $[M-Boc+H]^+$ 480.1.

B) Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(2-fenilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

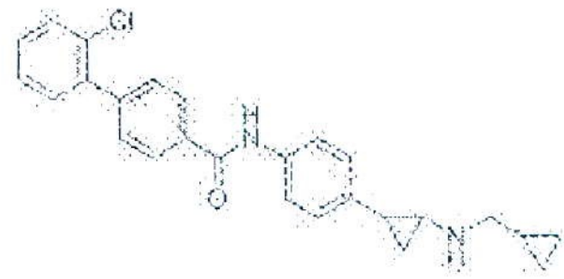
Se disolvió 2-fenil-4-{[trans-2-(4-{[3-(trifluorometil)benzoil]amino}fenil)ciclopropil]amino}-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (62 mg) en THF (0.5 mL), y la mezcla se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (5.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (24 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 480.1.

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.43-1.55 (1H, m), 1.56-1.67 (1H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 2.31 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.47-2.67 (3H, m), 3.07 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.35-3.40 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.83-3.98 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 12.6 Hz), 7.22 (2H, t, J -9.8 Hz), 7.48-7.59 (5H, m), 7.64-7.78 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15-8.31 (2H, m).

Ejemplo 78

Clorhidrato de 2'-cloro-N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida



A) [trans-2-(4-{[(2'-clorobifenil-4-il)carbonil]amino}fenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)-carbamato ter-butilo

A través de un método similar al Ejemplo 79, Paso A, se obtuvo el compuesto del título (115 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (75.0 mg) y ácido 2'-clorobifenil-4-carboxílico (69.2 mg).

MS (API+): $[M-tBu+2H]^+$ 461.0.

B) Clorhidrato de 2'-cloro-N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida

Se disolvió [trans-2-(4-{[(2'-clorobifenil-4-il)carbonil]amino}fenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)-carbamato de ter-butilo (115 mg) en THF (0.5 mL), y la mezcla se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (5 mL), y la mezcla se agitć a temperatura ambiente durante la noche. El

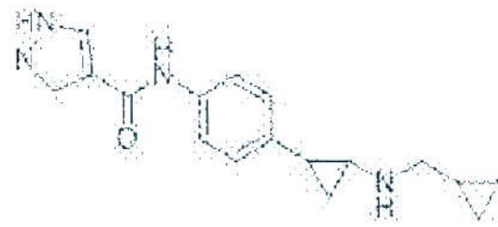
solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (65.0 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 417.0.

^{1}H RMN (300MHZ, CD_3OD) δ 0.38-0.52 (2H, m), 0.69-0.80 (2H, m), 1.14 (1H, tt, J = 7.8, 4.8 Hz), 1.40 (1H, m), 1.48-1.59 (1H, m), 2.50 ,(1H, ddd, J = 10.2, 6.6, 3.6 Hz), 3.00 (1H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34-7.47 (3H, m), 7.49-7.63 (3H, m), 7.70 (2H, d, J= 8.7 Hz), 8.00 (2H, d, J= 8.5 Hz).

Ejemplo 79

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



A) (ciclopropilmetil)(trans-2-{4-[(1H-pirazol-4-ilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo

Una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (75 mg) en DMF (3 mL) se enfrió con hielo, y se le agregaron ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (33.4 mg), clorhidrato de N-eti - N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (143 mg), 1-hidroxibenzotriazol (49.4 mg) y diisopropiletilamina (80 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se

le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (72 mg).

MS (API+): $[M-tBu+2H]^+$ 341.0.

B) Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

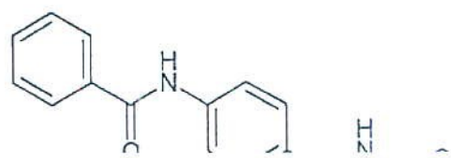
Se disolvió (ciclopropilmetil)(trans-2-{4-[(1H-pirazol-4-ilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo (72 mg) en THF (0.5 mL), y la mezcla se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (4.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (45 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 297.0.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.37-0.47 (2H, m), 0.68-0.76 (2H, m), 1.04-1.22 (1H, m), 1.33-1.43 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 2.48 5 (1H, ddd, J = 10.1, 6.5, 3.6 Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 3.08 (2H, dd, J = 7.4, 1.6 Hz), 6.87 (1H, brs), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, brs).

Ejemplo 80

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-4-[(fenilcarbonil)amino]benzamida



A) [trans-2-(4-{[4-(benzoilamino)benzoil]amino}-fenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (90.9 mg), ácido 4-benzamidobenzoico (87 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (60.9 mg) en DMF (1.5 mL) se le agregó clorhidrato N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (86 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se vertió en ácido hidroclórico 0.5N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó en forma sucesiva con agua, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (98.0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.07-0.17 (1H, m), 0.18-0.29 (1H, m), 0.34-0.52 (2H, m), 0.91-1.02 (1H, m), 1.15-1.28 (2H, m), 1.37 (9H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 14.5, 7.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.5, 6.9 Hz), 7.12 5 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50-7.63 (3H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.91-8.01 (6H, m), 10.09 (1H, s), 10.51 (1H, s).

B) Clorhidrato de 4-(benzoilamino)-N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]-ciclopropil}fenil)benzamida

Se disolvió [trans-2-(4-{[4-(benzoilamino)benzoil]amino}fenil)ciclopropil]-(ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (98.0 mg) en ura

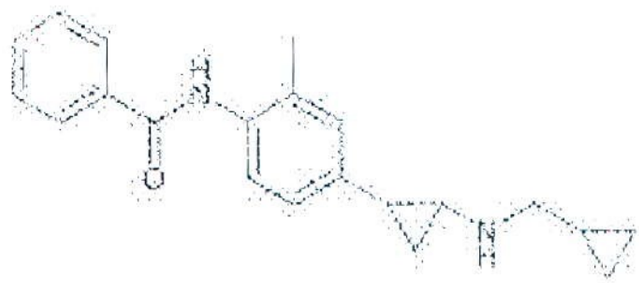
solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (44.6 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 426.4.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32-0.41 (2H, m), 0.54-0.64 (2H, m), 0.98-1.14 (1H, m), 1.23-1.33 (1H, m), 1.43-1.55 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.85-3.05 (3H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51-7.66 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89-8.05 (6H, m), 9.13 (2H, brs), 10.15 (1H, s), 10.53 (1H, s).

Ejemplo 81

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-2-metilfenil)benzamida



A) N-(4-bromo-2-metilfenil)benzamida

A una solución de 4-bromo-2-metilanilina (3.55 g) en piridina (95 mL) se le agregó cloruro de benzoilo (2.66 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se le agregó ácido hidroclórico 2N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó en forma sucesiva con ácido hidroclórico 1N, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (4.35 g).

~~181~~
180

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.49-7.64 (4H, m), 7.94-8.00 (2H, m), 9.90 (1H, brs).

B) trans-2-[4-(benzoilamino)-3-metilfenil]ciclopropanocarboxilato de etilo

A una solución de N-(4-bromo-2-metilfenil)benzamida (4.35 g) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2.54 g) en THF (64.3 mL)/agua (10.7 mL) se le agregaron complejo de cicloprometano-dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0.367 g) y trietilamina (4.18 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a una temperatura de 60°C, y se vertió en una solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar una mezcla (4.42 g) que contienen N-(2-metil-4-vinilfenil)benzamida. A una solución de la mezcla (4.42 g) y cloruro de cobre(I) (0.233 g) en tolueno (36 mL)/THF (5 mL) se le agregó en forma de gotas una solución de diazoacetato de etilo (9.79 mL) en tolueno (25 mL) a una temperatura de 80°C durante 1 ora o más. La mezcla se agitó a una temperatura de 80°C durante la noche, se enfrió temperatura ambiente, y se filtró a través de celita. El licor madre se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1.29 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (3H, t, J = 6.7 Hz) 1.34-1.53 5 (2H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.35-2.46 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 6.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09

(1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47-7.62 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.5 Hz), 9.83 (1H, s).

C) ácido trans-2-[4-(benzoilamino)-3-metilfenil]ciclopropanocarboxílico

A una solución de trans-2-[4-(benzoilamino)-3-ruetilfenil]ciclopropanocarboxilato de etilo (1.29 g) en etanol (7.98 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 1N (7.98 mL). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 50°C durante 6.5 horas, se le agregó ácido hidroclórico (10 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (576.9 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30-1.47 ' (2H, m), 1.74-1.85 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.31-2.44 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (1H, s), 7.19-7.27 (1H, m), 7.46-7.67 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.82 (1H, s), 12.30 (1H, brs).

D) {trans-2-[4-(benzoilamino)-3-metilfenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo

A ácido trans-2-[4-(benzoilamino)-3-metilfenil]ciclopropanocarboxílico (576.0 mg) se le agregó tolueno (200 mL), y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en tolueno (10 mL), y se le agregaron trietilamina (0.326 mL), THF (2 mL) y azida de difenilfosforilo (0.504 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se le agregó alcohol ter-butílico (1.83 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 80°C durante la noche, y se vertió en una solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla de reacción se extrajc con acetato de etilo, y el extracto se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa

saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (125.8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01-1.14 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.80-1.94 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.54-2.67 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J = 8.1, 1;5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.46-7.63 (3H, m), 7.97 (2H, d, J =6.6 Hz), 9.81 (1H, s).

E) Clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)-2-metilfenil]benzamida

Se disolvió {trans-2-[4-(benzoilamino)-3-metilfenil]ciclopropi'}carbamato de ter-butilo (125.8 mg) se disolvió en una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (1.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (95.9 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.29 (1H, m), 1.31-1.42 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.24-2.33 (1H, m), 2.77-2.86 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.26 (1H, 25 d, J = 8.1 Hz), 7.45-7.67 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.32 (3H, brs), 9.85 (1H, s).

F) clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-2-metilfenil)benzamida

A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)-2-metilfenil]benzamida (90.1 mg) y carbonato de hidrógeno ce sodio (50.0 mg) en THF (1.49 mL)/metanol (1.49 mL) se le agregó ciclopropanocarbaldehído (0.029 mL). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se le

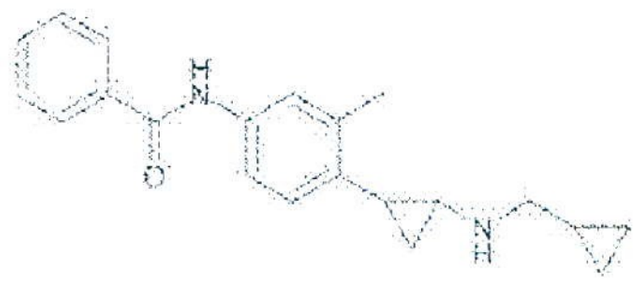
agregó borohidruro de sodio (22.51 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se vertió en una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 mL), y se agregó una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (0.5 mL). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó a partir de metanol/diisopropilo para proporcionar el compuesto del título (55.9 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 321.2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.33-0.41 (2H, m), 0.54-0.64 (2H, m), 1.00-1.14 (1H, m), 1.23-1.34 (1H, m), 1.47-1.57 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.42-2.48 (1H, m), 2.86-3.05 (3H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.64 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.4 Hz), 9.24 (2H, brs), 9.85 (1H, s).

Ejemplo 82

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-3-metilfenil)benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 81, se obtuvo el

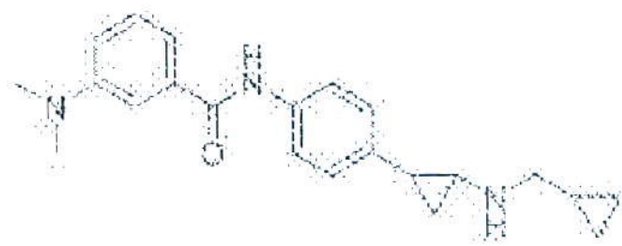
compuesto del título (50.1 mg) a partir de 4-bromo-3-metilanilina (3.55 g).

MS (API+): $[M+H]^+$ 321.4.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.34-0.43 (2H, m), 0.54-0.67 (2H, m), 0.98-1.27 (2H, m), 1.37-1.51 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.41-2.46 (1H-, m), 2.89-3.06 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46-7.66 (5H, m), 7.94 (2H, d, J = 7.4 Hz), 9.04 (2H, brs), 10.16 (1H, s).

Ejemplo 83

Bis(trifluoroacetato) de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(dimetilamino)benzamida



A [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (30 mg) se le agregaron una solución de ácido 3-(dimetilamino)benzoico (33 mg) en DMF (1 mL), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (76 mg), y N,N-diisopropiletilamina (26 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregaron agua (1 mL) y acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se pasó a través de un filtro de separación de fase, y el solvente se evaporó del líquido separado a través de un aparato de soplado con aire. Al residuo se le agregó ácido trifluoroacético (200 µL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se evaporó mediante un aparato de soplado con aire. El residuo se purificó

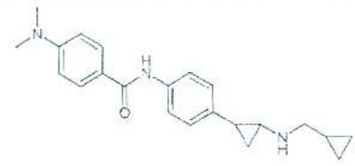
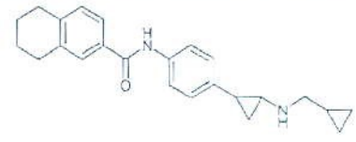
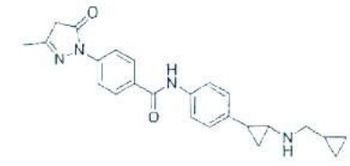
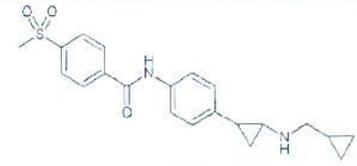
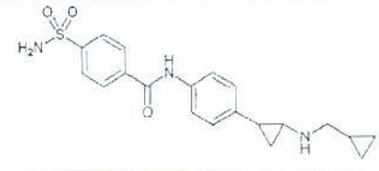
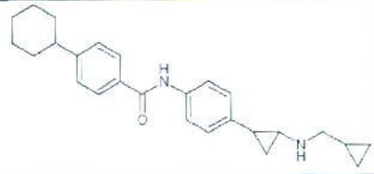
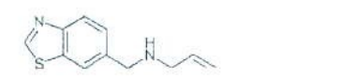
~~186~~
185

mediante HPLC (columna: YMC Triart C18, fase móvil: solución de ácido trifluoroacético acetonitrilo 0.1%/ ácido trifluoroacético acuoso al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título (12.6 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 350.1.

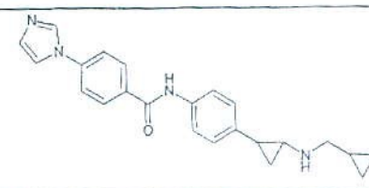
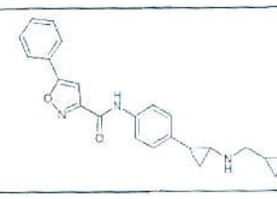
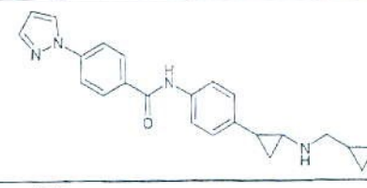
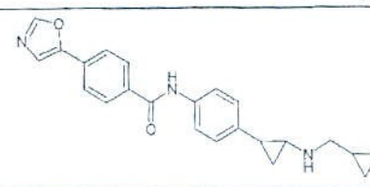
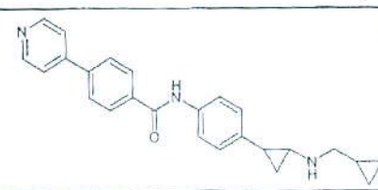
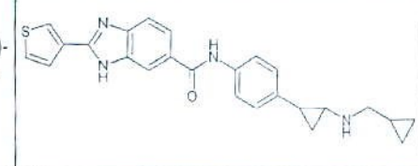
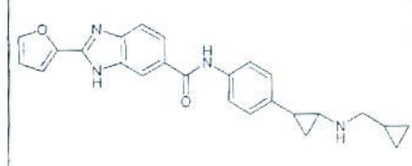
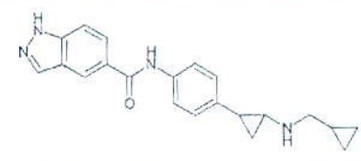
Los compuestos producidos a través del método descrito en el Ejemplo 83 antes mencionado o un método análogo al mismo, se muestran en las siguientes tablas. En las tablas, MS muestra los valores medidos.

[Tabla 1-6]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
84	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-4-(dimetilamino)-benzamida		2CF3COOH	350.1
85	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxamida		CF3COOH	361.1
86	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzamida		CF3COOH	403.1
87	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-4-(metilsulfonil)-benzamida		CF3COOH	385.0
88	N-(4-[trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-4-sulfamoilbenzamida		CF3COOH	386.0
89	4-ciclohexil-N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil) benzamida		CF3COOH	389.1
	N-(4-{trans-2-			

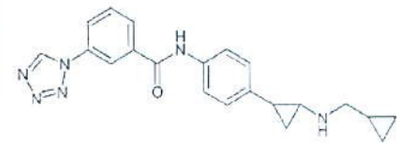
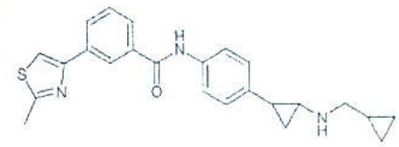
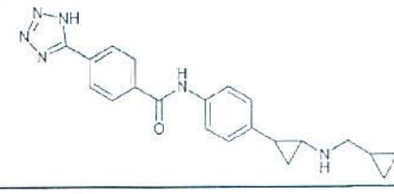
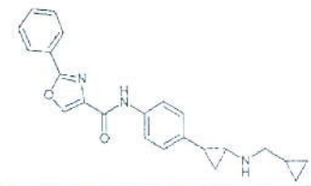
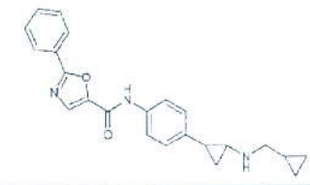
~~187~~
186

[Tabla 1-7]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
92	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-4-(1H-imidazol-1-il) benzamida		2CF3COOH	373.0
93	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-5-fenil-1,2-oxazol-3-carboxamida		CF3COOH	374.0
94	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-4-(1H-pirazol-1-il) benzamida		2CF3COOH	373.0
95	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-4-(1,3-oxazol-5-il) benzamida		CF3COOH	374.0
96	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-4-(piridin-4-il) benzamida		2CF3COOH	384.1
97	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-2-(3-tienil)-1H-benzimidazol-6-carboxamida		CF3COOH	429.1
98	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-2-(2-furil)-1H-benzimidazol-6-carboxamida		CF3COOH	413.1
99	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-1H-indazole-5-carboxamida		2CF3COOH	347.0

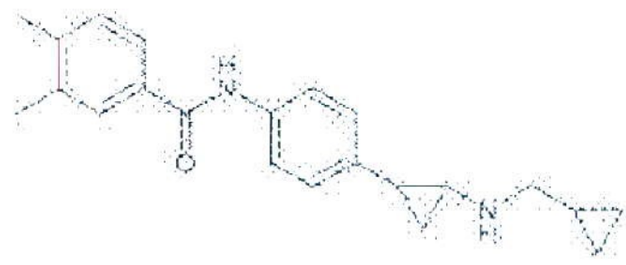
~~188~~ 187

[Tabla 1-8]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
100	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino] ciclopropil}-fenil)-3-(1H-tetrazol-1-il)benzamida		CF3COOH	375.0
101	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmeti)-amino]ciclopropil}-fenil)-3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benzamida		CF3COOH	404.1
102	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmet l)-amino]ciclopropil}-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-il)benzamida		CF3COOH	375.0
103	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmeti)-amino]ciclopropil}-fenil)-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF3COOH	374.0
104	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmet l)-amino]ciclopropil}-fenil)-2-fenil-1,3-oxazole-5-carboxamida		CF3COOH	374.0

Ejemplo 105

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amina]ciclopropil}fenil)-3,4-dimetilbenzamida



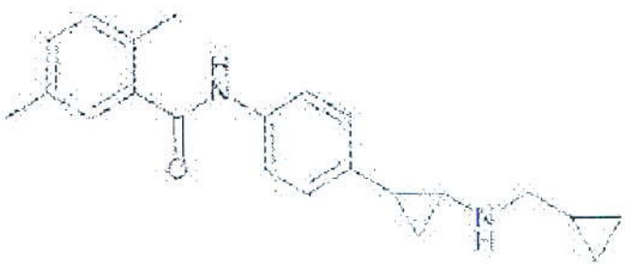
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (54.7 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (94.0 mg) y ácido 3,4-dimetilbenzoico (56.0 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 335.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.25-0.44 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, m), 0.98-1.13 (1H, m), 1.19-1.32 (1H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 2.30 (6H, brs), 2.36-2.47 {1H, m), 2.83-2.99 (3H, m), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63-7.78 (4H, m), 9.00 (2H, brs), 10.10 (1H, s).

Ejemplo 106

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-2,5-dimetilbenzamida clorhidrato



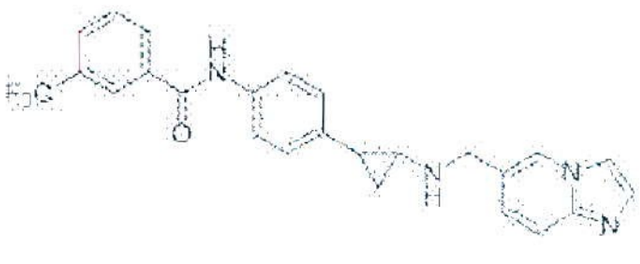
A través de un método similar al Ejemplo 80, el compuesto del título (50.9 mg) a partir de [trans-2- (4-aminofenil) ciclopropil] (ciclopropilmetil) carbamato de ter-butilo (94.6 mg) y ácido 2,5-dimetilbenzoico (56.4 mg).

MS (API+) : $[M+H]^+$ 335.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.33-0.41 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 1.00-1.12 (1H, m), 1.19-1.31 (1H, m), 1.42-1.55 (1H, m), *25* 2.31 (6H, s), 2.39-2.47 (1H, m), 2. 83-3. 05 (3H, m), 7.09-7.27 (5H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.9 Hz), 9.17 (2H, brs), 10.23 (1H, s).

Ejemplo 107

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetilo)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometilo)benzamida



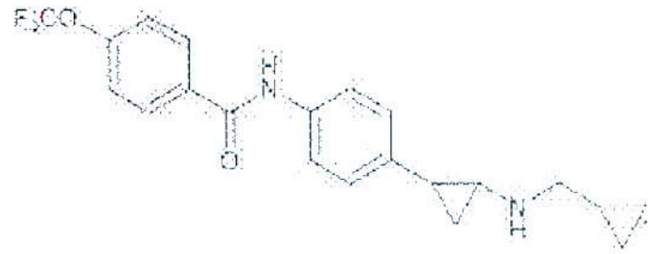
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (33 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) e imidazo[1,2-a]piridina-6-carbaldehído (42.6 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 451.0.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.34-1.44 (1H, m), 1.56-1.69 (1H, m), 2.40-2.51 (1H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 4.54-4.70 (2H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.83-7.89 (1H, m), 7.96-8.07 (2H, m), 8.13-8.25 (4H, m), 9.01-9.05 (1H, m).

Ejemplo 108

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (55.7 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (87.2 mg) *25* y ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (71.3 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 391.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.30-0.41 (2H, m), 0.51-0.65 (2H, m), 0.93-1.13 (1H, m), 1.19-1.36 (1H, m), 1.38-1.55 (1H, m), 2.33-2.46 (1H, m), 2.82-3.04 (3H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.07 (2H, d, *5* J = 8.1 Hz), 8.90 (2H, brs), 10.33 (1H, s).

Ejemplo 109

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-

[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

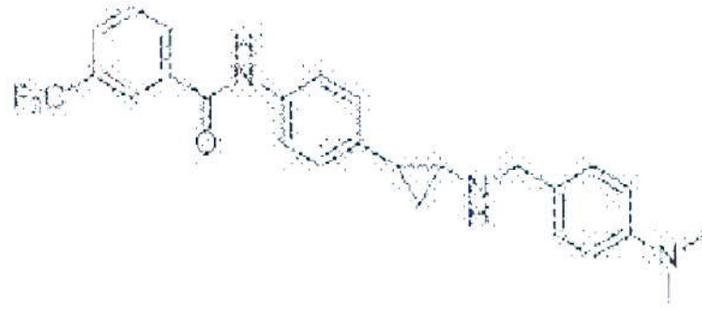
A través de un método similar al Ejemplo 80, el compuesto del título (82.8 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (88.4 mg) y ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico (72.3 mg).

MS (API+): "$[M+H]^+$ 391.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.30-0.40 (2H, m), 0.52-0.63 (2H, m), 0.95-1.11 (1H, m), 1.21-1.32 (1H, m), 1.37-1.55 (1H, m), 2.31-2.46 (1H, m), 2.79-3.08 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56-7.76 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.96 (2H, brs), 10.37 (1H, s).

Ejemplo 110

Diclorhidrato de N-[4-(trans-2-{[4-(dimetilamino)bencil]amino}ciclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (30 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80

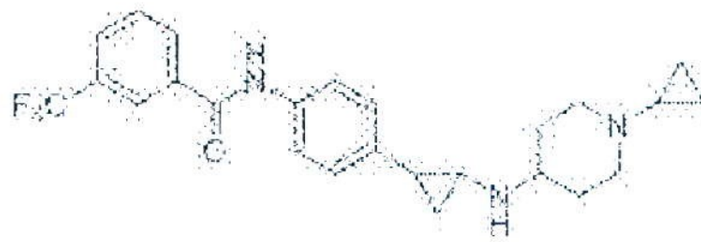
mg) y 4-(dimetilamino)benzaldehído (43.5 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 454.0.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.35-1.45 (1H, m), 1.47-1.58 (1H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 2.91-3.03 (1H, m), 3.07-3.24 (6H, m), 4.40 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71-7.77 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18-8.26 (2H, m).

Ejemplo 111

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



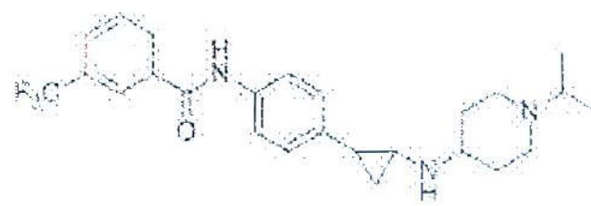
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (50 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (60 mg) y 1-ciclopropilpiperidin-4-ona (30.4 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 444.3.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0.89-1.00 (2H, m), 1.02-1.10 (2H, m), 1.46 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.52-1.62 (1H, m), 2.01-2.16 (2H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 2.52 (1H, ddd, J = 10.0, 6.5, 3.5 Hz), 2.68-2.82 (1H, m), 3.02 (1H, dt, J= 7.6, 3.8 Hz), 3.17-3.29 (2H, m) 3.62-3.81 (3H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.78 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16-8.27 (2H, m).

Ejemplo 112

Diclorhidrato de N-[4-(trans-2-{[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]amino}ciclopropil)fenil]-3-(trifluorometil) benzamida



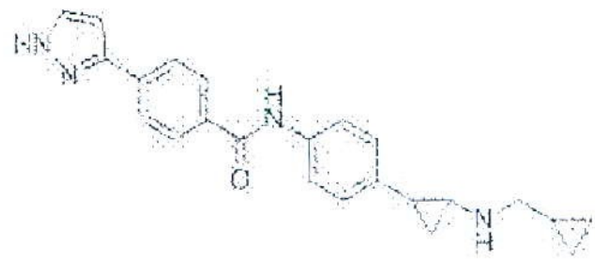
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (51 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil) benzamida (60 mg) y 1-isopropilpiperidin-4-ona (30.9 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 446.1.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.36-1.52 (7H, m), 1.56-1.68 (1H, m), 2.09-2.29 (2H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.14-3.28 (2H, m), 3.50-3.81 (4H, m), 7.24 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.63-7.79 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16-8.28 (2H, m).

Ejemplo 113

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-4-(1H-pirazol-3-il) benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 79, se obtuvo el compuesto del título (78 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato (100 mg) y ácido 4-(1H-pirazol-3-il)benzoico de ter-butilo (93 mg).

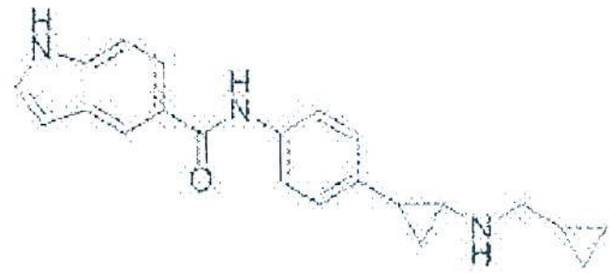
MS (API+): $[M+H]^+$ 373.0.

^{1}H RMN (300MHZ, CD_3OD) δ 0.42 (2H, q, J = 4.8 Hz), 0.68-0.77 (2H, m), 1.05-1.19 (1H, m), 1.39 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.45-1.55 (1H, m), 2.48 (1H, ddd, J = 10.3, 6.6, 3.7 Hz), 2.99 (1H, dt, J = 7.8, 4.1 Hz) 3.05-3.13 (2H, m), 6.91-6.96 (1H, m), 7.19 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.90-7.98

(3H, m), 8.02 (2H, d, J = 7.5 Hz).

Ejemplo 114

Trifluoroacetato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1H-indol-5-carboxamida



A [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (30 mg) se le agregaron una solución de ácido indol-5-carboxílico (32 mg) en DMF (1 mL), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (28.8 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (20 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le agregaron agua (1 mL) y acetato de etilo (3 mL) y se agitó la mezcla. La capa orgánica se pasó a través de un filtro se separación de fase, y el solvente se evaporó a partir del líquido separado mediante un aparato de soplado con aire. Al residuo se le agregó ácido trifluoroacético (200 µL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se evaporó a través de un aparato soplado con aire. El residuo se purificó mediante HPLC (columna: YMC Triart C18, fase móvil: solución de ácido trifluoroacético-acetonitrilo 0.1%/ácido trifluoacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título (18.1 mg).

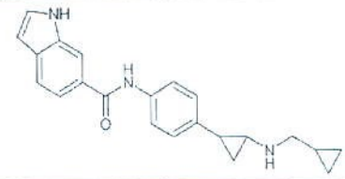
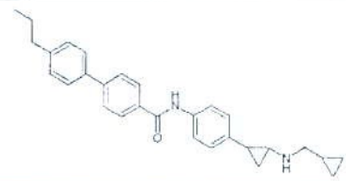
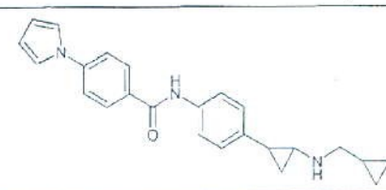
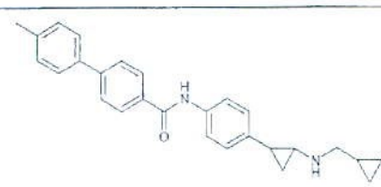
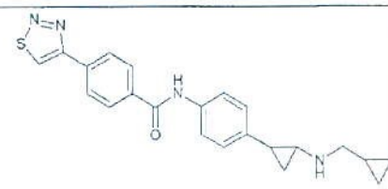
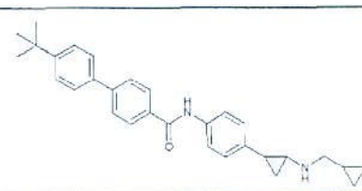
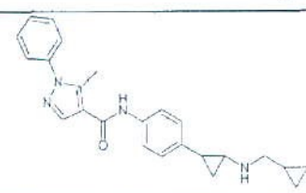
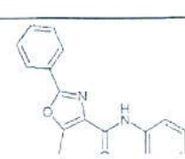
MS (API+): $[M+H]^+$ 345.9.

Los compuestos producidos a través del método descrito en el Ejemplo 114 antes mencionado o un método análogo al mismo se muestran en las siguientes tablas. En las Tablas, MS

~~195~~ 194

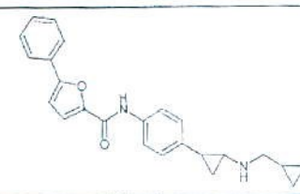
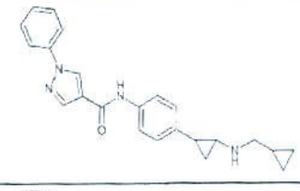
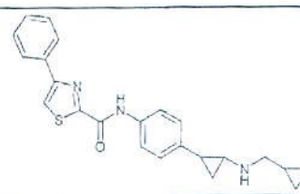
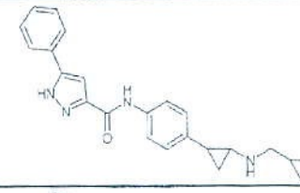
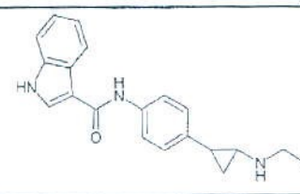
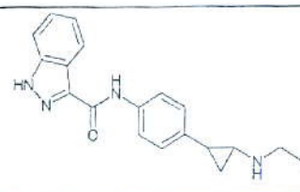
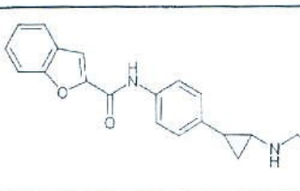
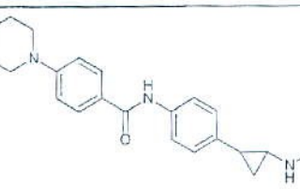
muestra los valores medidos.

[Tabla 1-9]

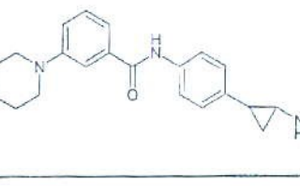
No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
115	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil amino]cicl opropil}-fenil)-1 H-indol-6-carboxam ida		CF3COOH	345. 9
116	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmeti l)amino]cicl opropil}-fenil)-4'-propilbifenil-4-carboxamida		CF3COOH	425. 1
117	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]cicl opropil}-fenil)-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida		2CF3COOH	372. 0
118	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmet l)amino]cicl opropil}-fenil)-'4-metilbifenil-4-carboxamida		CF3COOH	397. 1
119	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]cicl opropil}-fenil -4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzamida		CF3COOH	390. 9
120	4'-ter-t-butil-N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino] ciclopropil}fenil) bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	439. 1
121	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]cicl opropil}-fenil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida		2CF3COOH	387. 0
122	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]cicl opropil}-fenil)-5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF3COOH	388. 0

~~196~~ 195

[Tabla 1-10]

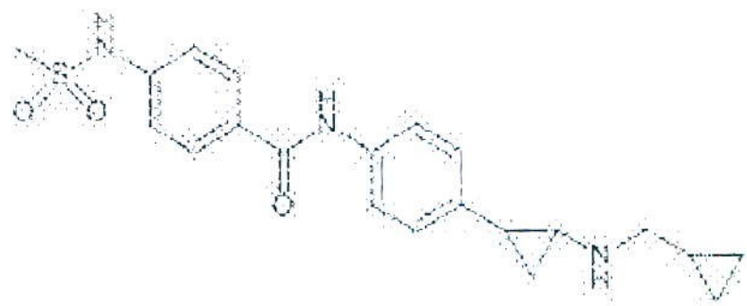
No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
123	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-5-fenil-2-furamida		CF3COOH	372.9
124	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida		2CF3COOH	373.0
125	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2-carboxamida		CF3COOH	389.9
126	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida		2CF3COOH	373.0
127	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-1H-indol-3-carboxamida		CF3COOH	345.9
128	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-1H-indazole-3-carboxamida		CF3COOH	346.9
129	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-1-benzofuran-2-carboxamida		CF3COOH	346.9
130	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida		3CF3COOH	405.1

[Tabla 1-11]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
131	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]-ciclopropil}-fenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il) benzamida		3CF3COOH	405.1

Ejemplo 135

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-4-[(metilsulfonil)amino]benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (81.1 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (96.9 mg) y ácido 4-(metanosulfonamido)benzoico (83 mg).

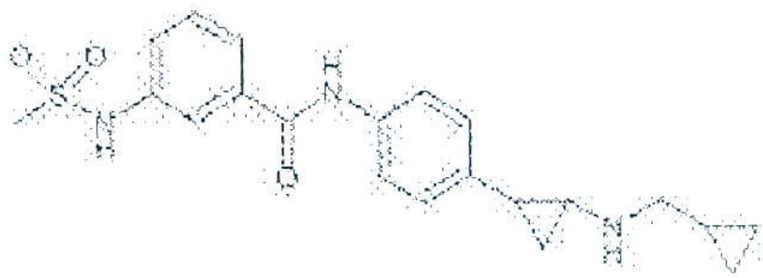
MS (API+): $[M+H]^+$ 400.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32-0.40 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, *5* m), 0.97-1.12 (1H, m), 1.21-1.33 (1H, m), 1.41-1.53 (1H, m), 2.36-2.46 (1H, m), 2.82-3.01 (3H, m), 3.09 (3H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.69 (2H, d, J

= 8.7 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.9 Hz), 9.08 (2H, brs), 10.14 (2H, s).

Ejemplo 136

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-[(metilsulfonil)amino]benzamida



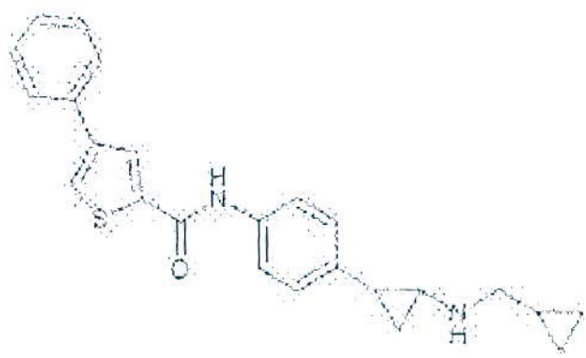
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (75.4 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato ter-butilo (95.3 mg) y ácido 3-(metanosulfonamido)benzoico (81 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 400.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.26-0.42 (2H, m), 0.51-0.65 (2H, m), 0.93-1.14 (1H, m), 1.18-1.33 (1H, m), 1.37-1.54 (1H, m), 2.32-2.47 (1H, m), 2.83-2.99 (3H, m), 3.04 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.55 (2H, m), 7.63-7.76 (4H, m), 9.03 (2H, brs), 9.93 (1H, brs), 10.27 (1H, s).

Ejemplo 137

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-{(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-4-feniltiofene-2-carboxamida



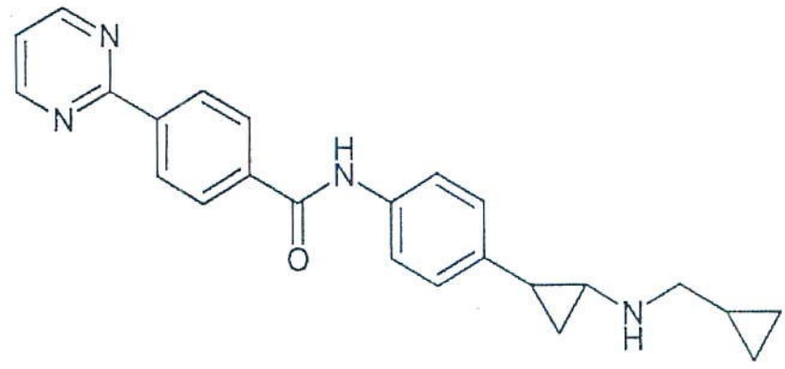
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (46.8 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (83.1 mg) y ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico (67.3 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 389.2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_s) δ 0.27-0.44 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 0.95-1.15 (1H, m), 1.21-1.34 (1H, m), 1.40-1.54 (1H, m), *10* 2.35-2.46 (1H, m), 2.84-3.01 (3H, m), 7.19 (2H, d, J - 8.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.48 (2H, dd, J = 7.4, 7.3 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.52 (1H, brs), 9.01 (1H, brs), 10.32 (1H, brs).

Ejemplo 138

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-4-(pirimidin-2-il)benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (34.3 mg) a partir de ter-butilo [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato (87.7 mg) y ácido 4-(pirimidin-2-il)benzoico (69.7 mg).

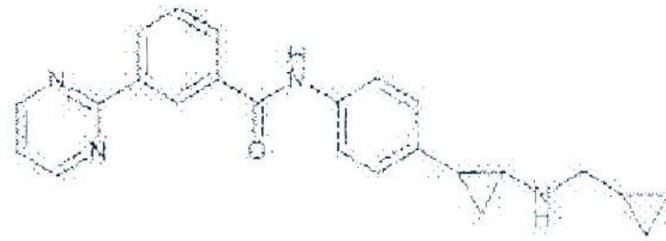
MS (API+): $[M+H]^+$ 385.1.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.30-0.42 (2H, m), 0.53-0.66 (2H, m), 0.98-1.12 (1H, m), 1.24-1.35 (1H, m), 1.43-1.55 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.86-3.07 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5 7.53 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.75 (2H, d, J - 8.7 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.97 (2H, d, J =

4.9 Hz), 9.06 (2H, brs), 10.37 (1H, s).

Ejemplo 139

Clorhidrato de N-(4-{trans-2--[(ciclopropilmetil)am no]ciclopropil}fenil)-3-(pirimidin-2-il)benzamida



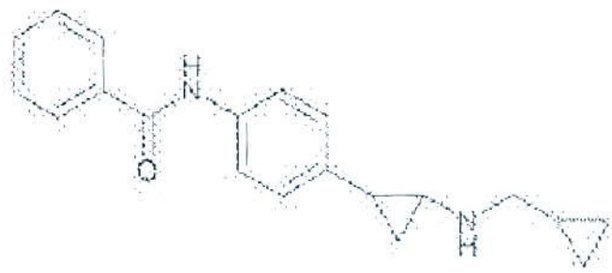
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (38.9 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (93.0 mg) y ácido 3-(pirimidin-2-il)benzoico (73.9 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 385.1.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32-0.42 (2H, m), 0.53-0.65 (2H, m), 0.98-1.11 (1H, m), 1.23-1.35 (1H, m), 1.41-1.55 (1H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.87-3.08 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J-= 7.8, 7.6 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, ddd, J = 7.6, 1.7, 1.5 Hz), 8.59 25 (1H, ddd, J = 7.8, 1.6, 1.5 Hz), 8.95 (1H, dd, J = 1.7, 1.6 Hz), 8.97 (2H, d, J = 4.9 Hz), 9.05 (2H, brs), 10.45 (1H, s).

Ejemplo 140

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropilJfenil)benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 68, Pasos E y F, se obtuvo el compuesto del título (79.3 mg) a partir de [trans-2-

201 200

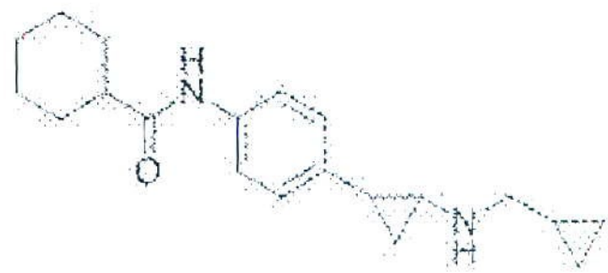
(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (91.8 mg) y cloruro de benzoilo (42.3 µL).

MS (API+): $[M+H]^+$ 307.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.22-0.38 (2H, m), 0.46-0.63 (2H, m), 0.90-1.11 (1H, m), 1.13-1.30 (1H, m), 1.31-1.49 (1H, m), 2.28-2.46 (1H, m), 2.78-2.97 (3H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.47-7.63 (3H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.90-7.98 (2H, m), 10.22 (1H, brs).

Ejemplo 141

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-ciclohexanocarboxamida



A través de un método similar al Ejemplo 73, se obtuvo el compuesto del título (145 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (170 mg) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (99.0 mg).

MS (API+): $[M4-H]^+$ 313.1.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0.41 (2H, q, J = 5.0 Hz), 0.65-0.76 (2H, m), 1.03-1.17 (1H, m), 1.33-1.60 (7H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.78-1.90 (4H, m), 2.27-2.50 (2H, m), 2.94 (1H, dt, J = 7.8, 4.0 Hz), 3.06 (2H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.11 (2H, d, J Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 142

Clorhidrato de N-{4-[trans-2-{[2-(dimetilamino)bencil]amino}ciclopropil]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida



202.
201

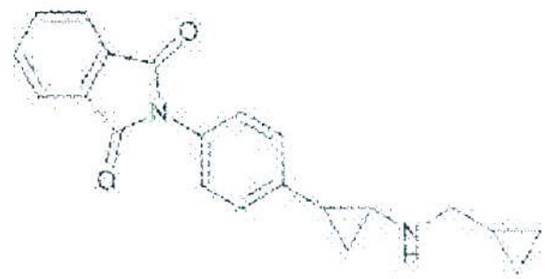
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (40 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (100 mg) y 2-(dimetilamino)benzaldehído (41.8 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 454.0.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.34 (1H, m), 1.56-1.71 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.82 (6H, s), 2.98-3.11 (1H, m), 4.52 (2H, brs), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24-7.38 (1H, m), 7.42-7.57 (2H, m), 7.67-7.82 (4H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22-8.33 (2H, m), 9.84 (2H, brs), 10.52 (1H,.s).

Ejemplo 143

Clorhidrato de 2-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



A) (ciclopropilmetil){trans-2-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (177.9 mg) 5 y trietilamina (98 µL) en THF (2.94 mL) se le agregó anhídrido ftálico (105 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se evaporó

~~203~~ 202

bajo presión reducida. El residuo se disolvió anhídrido acético (3 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 80°C durante 5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (252.7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.07-0.18 (1H, m), 0.19-0.31 (1H, m), 0.33-0.56 (2H, m), 0.90-1.07 (1H, m), 1.25-1.34 (2H, m), 1.38 (9H, s), 2.10-2.24 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J = 14.4, 6.7 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.4, 6.7 Hz), 7.22-7.39 (4H, m), 7.85-7.99 (4H, m).

B) Clorhidrato de 2-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

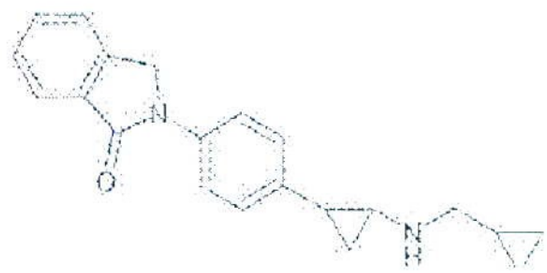
Se disolvió (ciclopropilmetil){trans-2-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo (252.7 mg) en una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (176.2 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 333.2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.34-0.43 (2H, m), 0.55-0.64 (2H, m), 1.02-1.16 (1H, m), 1.31-1.43 (1H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 2.54-2.63 (1H m), 2.90-3.07 (3H, m), 7.21-7.50 (4H, m), 7.84-8.03 (4H, m), 9.37 (2H, brs).

Ejemplo 144

Clorhidrato de 2-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)isoindolin-1-ona



A) (ciclopropilmetil){trans-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (126.8 mg) y trietilamina (70.1 µL) en THF (2.1 mL) se le agregó cloruro de 2-(clorometil)benzoilo (95 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se le agregó una solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una mezcla (260.5 mg) que contienen el compuesto del título y [trans-2-(4-{[2-(clorometil)benzoil]aminojfenil)ciclopropil]-(ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo. A una solución de esta mezcla y yoduro de tetrabutilamonio (15.51 mg) en DMF (4.2 mL) se le agregó hidruro de sodio (20.16 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (123.7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.07-0.17 (1H, m), 0.18-0.28 (1H, m), 0.33-0.53 (2H, m), 0.90-1.08 (1H, m), 1.14-1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.4, 6.5, 3.2 Hz), 2.65-

2.78 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 6.8 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.4, 6.8 Hz), 5.49 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50-7.73 (4H, m).

B) Clorhidrato de 2-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropiljfenil)isoindolin-1-ona

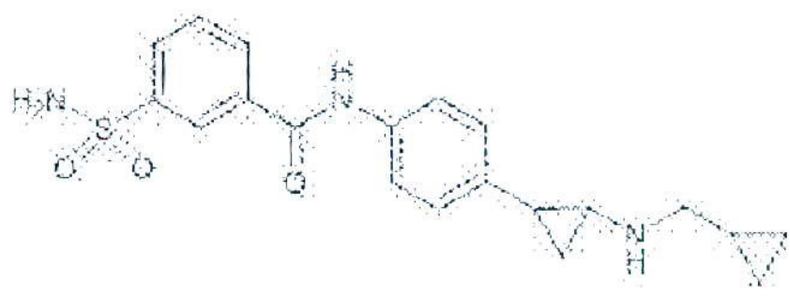
Se disolvió (ciclopropilmetil){trans-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo (123.7 mg) en una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (1.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (76.4 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 319.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32-0.42 (2H, m), 0.52-0.64 (2H, *20* m), 0.99-1.17 (1H, m), 1.22-1.36 (1H, m), 1.45-1.63 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 2.82-3.06 (3H, m), 5.65 (2H, brs), 7.08-7.44 (4H, m), 7.46-7.84 (3H, m), 7.98-8.41 (1H, m), 9.33 (2H, brs).

Ejemplo 145

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropiljfenil)-3-sulfamoilbenzamida



A) (ciclopropilmetil)(trans-2-{4-[(3-

sulfamoilbenzoil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo

A través de un método similar al Ejemplo 80, Paso A, se obtuvo el compuesto del título (125.0 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (76.0 mg) y ácido 3-sulfamoilbenzoico (60.7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.07-0.16 (1H, m), 0.18-0.28 (1H, m), 0.33-0.51 (2H, m), 1.02 (1H, brs), 1.20-1.28 (2H, m), 1.37 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.6, 6.5, 3.1 Hz), 2.69-2.76 (1H, m), 3.00 (1H, dc, J = 14.4, 6.7 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.4, 6.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47-7.51 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.7, 7.6 Hz), 7.98-8.08 (1H, m), 8.10-8.22 (1H, m), 8.38 (1H, t, J = 1.6 Hz), 10.43 (1H, s).

B) Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-sulfamoilbenzamida

Se disolvió (ciclopropilmetil)(trans-2-{4-[(3-sulfamoilbenzoil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo (125.0 mg) en una solución de ácido hidroclórico/acetato de etilo 4N (1.25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (69.5 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 386.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.28-0.40 (2H, m), 0.54-0.62 (2H, m), 0.95-1.11 (1H, m), 1.17-1.34 (1H, m), 1.35-1.52 (1H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 2.86-3.02 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (2H, s), 7.67-7.79. (3H, m), 8.00-8.04 (1H, m) 8.14-8.19 (1H, m), 8.37 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.90 (2H, s), 10.48 (1H, s).

Ejemplo 146

N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)benzamida clorhidrato



~~207~~ 206

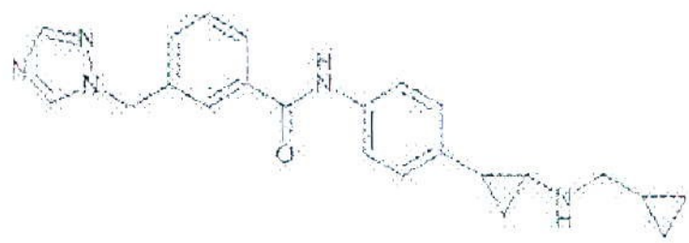
A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título (21.0 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (76.6 mg) y ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)benzoico (61.5 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 387.4.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.29-0.45 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, m), 1.05-1.12 (1H, m), 1.21-1.31 (1H, m), 1.47-1.60 (1H, m), *10* 2.42-2.47 (1H, m), 2.85-3.00 (3H, m), 5.52 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.65 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 7.94-8.08 (2H, m), 9.22-9.45 (3H, m), 10.37 (1H, s).

Ejemplo 147

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmeti)amino]ciclopropil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzamida



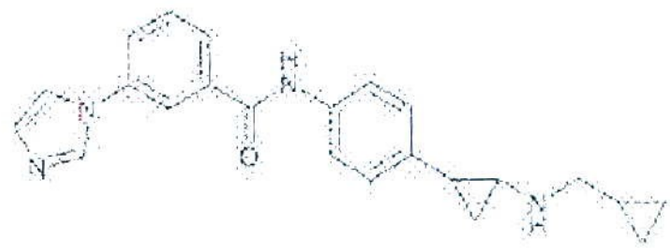
A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título (15.3 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (76.6 mg) y ácido 3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzoico (61.8 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 388.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.33-0.40 (2H, m), 0.55-0.62 (2H, m), 1.00-1.12 (1H, m), 1.23-1.33 (1H, m), 1.42-1.54 (1H, m), 2.40-2.46 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 5.51 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45-7.58 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.82-7.94 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.08 (2H, brs), 10.27 (1H, s).

Ejemplo 148

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(1H-imidazol-1-il)benzamida



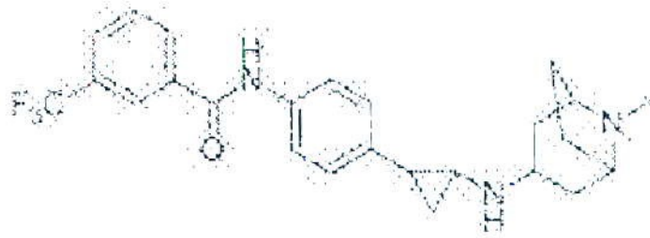
A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título (48.2 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (77.3 mg) y ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzoico (48.1 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 373.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.38 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, m), 1.08-1.15 (1H, m), 1.22-1.32 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 2.52-2.58 (1H, m), 2.88-3.01 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76-7.85 (3H, m), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (2H, d, J = 19.1 Hz), 9.42 (2H, brs), 9.81 (1H, brs), 10.68 (1H, s).

Ejemplo 149

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



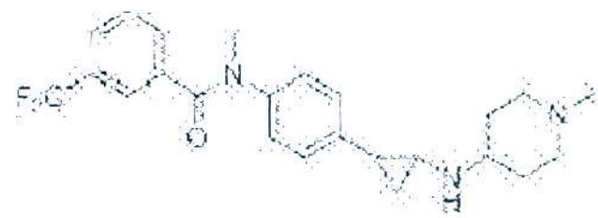
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (50 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (100 mg) y 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona (50.7 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 444.1.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.44-1.61 (3H, m), 1.66-1.78 (3H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.37-2.56 (3H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.80-2.86 (3H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.80-4.30 (3H, m), 7.25 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.78 (3H, m), 7.90 (1H, d/ J = 7.8 Hz), 8.18-8.28 (2H, m).

Ejemplo 150

Diclorhidrato de N-metil-N-(4-{trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



A través de un método similar al Ejemplo 64, se obtuvo el compuesto del título (3 mg) a partir de clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (160 mg).

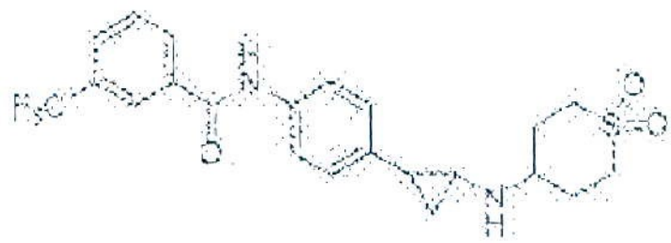
MS (API+): $[M+H]^+$ 432.1.

^{1}H RMN (300MHZ, CD_3OD) δ 1.18-1.43 (2H, m), 1.48-1.62 (1H, m), 1.91-2.11 (2H, m), 2.31-2.58 (3H, m), 2.84-3.21 (5H, m), 3.46 25 (3H, s), 3.56-3.73 (3H, m), 7.05-7.19 (4H, m), 7.37-7.48 (1H, m), 7.51-7.63 (3H, m).

~~210~~ 209

Ejemplo 151

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)-fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg), 1,1-dióxido de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona, (37.4 mg) y ácido acético (0.2 ml) en metanol (2 ml), se le agregó un complejo de 2-picolina-borano (38.2 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se agregó la solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y se agregó una solución de metanol de ácido hidroclórico al 10%. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter di-isopropílico para proporcionar el compuesto del título (32.0 mg).

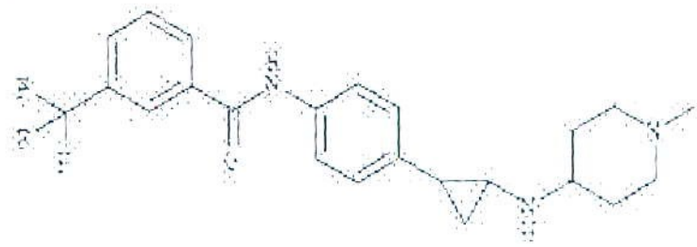
MS (API+): $[M+H]^+$ 453.1.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.39-1.61 (2H, m), 2.25 (2H, d, J = 12.8 Hz), 2.43-2.63 (3H, m), 3.03 (1H, dt, J = 7.7, 4.1 Hz), 3.14-3.25 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.61-3.76 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65-7.78 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.15-8.26 (2H, m).

Ejemplo 152

~~211~~ 210

Diclorhidrato de N-(4-{(1R,2S) o (1S,2R)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Se fraccionó diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-Metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (113 mg) mediante HPLC (CHIRALCEL (marca registrada) OD (CA002), 50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/0.5), se concentró bajo presión reducida una fracción que contiene el producto objetivo y que tiene un tiempo de retención más corto, y el residuo se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (3.0 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (43 mg).

Pureza óptica: 99.9% ee, tiempo de retención: 9.284 min (CHIRACEL (marca registrada) OD3 (NL022), 4.6 mmID x 250 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/0.1).

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.41-1.52 (1H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 2.00-2.19 (2H, m), 2.38-2.63 (3H, m), 2.91 (3H, s), 2.99-3.06 (1H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 3.59-3.75 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64-7.77 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17-8.27 (2H, m).

Ejemplo 153

Diclorhidrato de N-(4-{(1S,2R) o (1R,2S)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-



(trifluorometil)benzamida

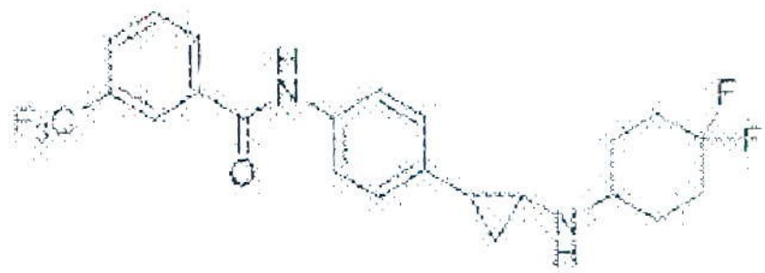
Se fraccionó diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-Metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}-fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (113 mg) mediante HPLC (CHIRALCEL (marca registrada) OD (CA002), 50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/0.5), se concentró bajo presión reducida una fracción que contiene el producto objetivo y que tiene un tiempo de retención más largo, y el residuo se enfrió a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (3.0 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (46 mg).

Pureza óptica: 99.1% ee, tiempo de retención: 12.724 min (CHIRACEL (marca registrada) OD3 (NL022), 4.6 mmID x 250 mmL, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/0.1)

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.43-1.52 (1H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 1.98-2.19 (2H, m), 2.37-2.61 (3H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.25 (3H, m), 3.59-3.76 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67-7.77 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.16-8.27 (2H, m).

Ejemplo 154

Clorhidrato de N-(-4{trans-2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



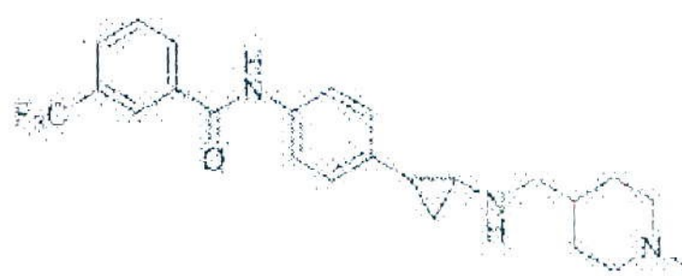
A través de un método similar al Ejemplo 151, se obtuvo el compuesto del título (45 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg) y 4,4-difluorociclohexanona (33.8 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 439.0.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.39-1.55 (2H, m), 1.73 (2H, q, J = 12.2 Hz), 1.83-2.08 (2H, m), 2.11-2.32 (4H, m), 2.44 (1H, ddd, J = 10.1, 6.7, 3.6 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 7.20 (2H , d, J = 8.7 Hz), 7.65-7.77 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15-8.27 (2H, m).

Ejemplo 155

Diclorhidrato de N-{-4-[trans-2-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}ciclopropil]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida



A partir de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (20 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) y 1-metilpiperidina-4-carbaldehído (28.5 mg).

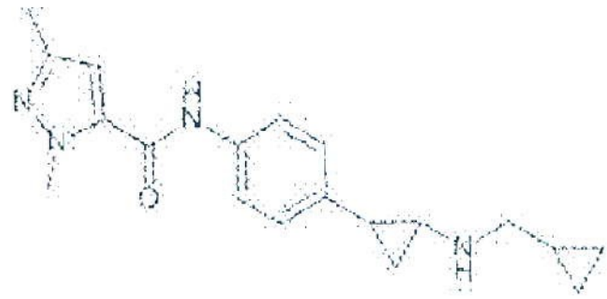
MS (API+): $[M+H]^+$ 432.1.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.35-1.46 (1H, m), 1.51-1.73 (3H, m), 2.04-2.16 (3H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.86-2.92 (3H,

m), 2.97-3.11 (3H, m), 3.20 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.52-3.63 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64-7.77 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15-8.29 (2H, m).

Ejemplo 156

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida

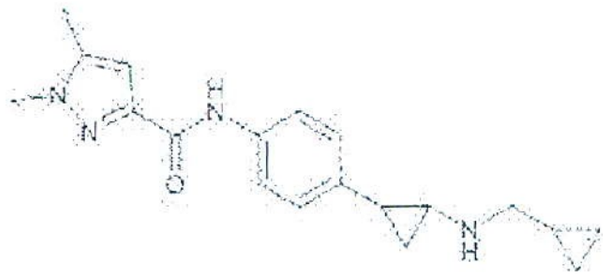


A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título (89.6 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (88.6 mg) y ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (49.3 mg). MS (API+): $[M+H]^+$ 325.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32-0.40 (2H, m), 0.52-0.64 (2H, m), 0.98-1.14 (1H, m), 1.22-1.32 (1H, m), 1.42-1.55 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.40-2.47 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 3.99 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.18 (2H, brs), 10.11 (1H, s).

Ejemplo 157

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida



215
214

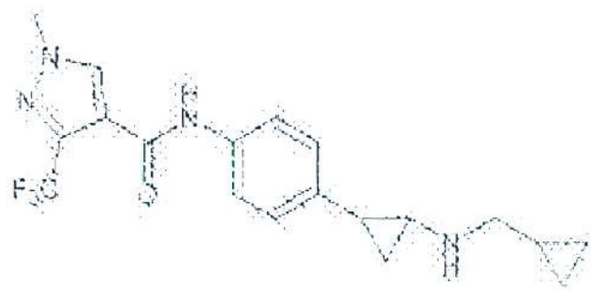
A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título (60.0 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (87.2 mg) y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (48.5 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 325.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.31-0.41 (2H, m), 0.53-0.63 (2H, m), 0.98-1.11 (1H, m), 1.18-1.33 (1H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.37-2.47 (1H, m), 2.85-3.03 (3H, m), 3.83 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.11 (2H, brs), 9.89 (1H, s).

Ejemplo 158

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida



A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (87.1 mg) y ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (67.1 mg)

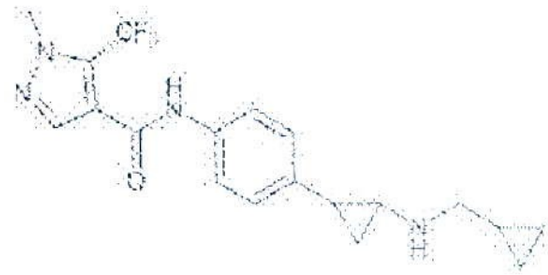
MS (API+): $[M+H]^+$ 379.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.29-0.39 (2H, m), 0.52-0.62 (2H, m), 0.95-1.11 (1H, m), 1.17-1.30 (1H, m), 1.35-1.52 (1H, m), 2.31-2.45 (1H, m), 2.81-3.01 (3H, m), 3.98 (3H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, s), 8.95 (2H, brs), 10.11 (1H, s).

Ejemplo 159

~~216~~ 215

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida



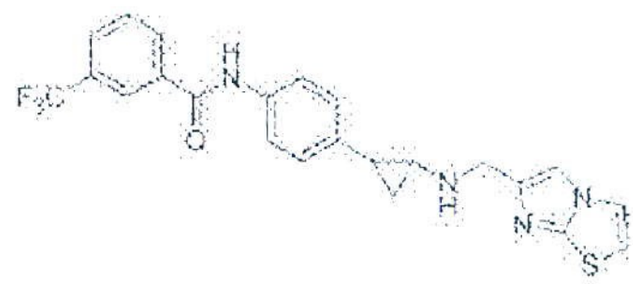
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (56.1 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (82.8 mg) y ácido 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (63.8 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 379.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.29-0.40 (2H, m), 0.52 0.62 (2H, m), 0.95-1.11 (1H, m), 1.18-1.30 (1H, m), 1.39-1.52 (1H, m), 2.32-2.47 (1H, m), 2.82-3.02 (3H, m), 3.98 (3H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, s), 9.01 (2H, brs), 10.12 (1H, s).

Ejemplo 160

Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



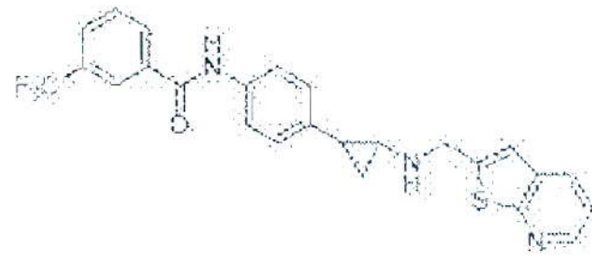
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (17 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg) e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-carbaldehído (41.6 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 457.0.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.53-1.65 (1H, m), 2.50 (1H, s), 3.00-3.11 (1H, m), 4.60-4.66 (2H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51-7.69 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.00-8.26 (4H, m).

Ejemplo 161

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



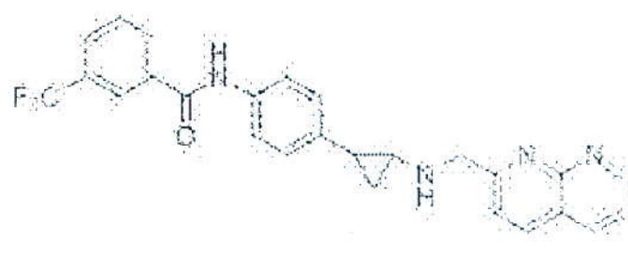
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (10 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg) y tieno[2,3-b]piridina-2-carbaldehido (44.6 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 468.0.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.36-1.57 (2H, m), 2.41 (1H, ddd, J = 10.2, 6.5, 3.7 Hz), 3.01 (1H, dt, J = 7.6, 4.0 Hz), 4.73 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.54 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15-8.30 (3H, m), 8.58 (1H. dd, J = 4.7, 1.5 Hz).

Ejemplo 162

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1,8-naftiridin-2-ilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



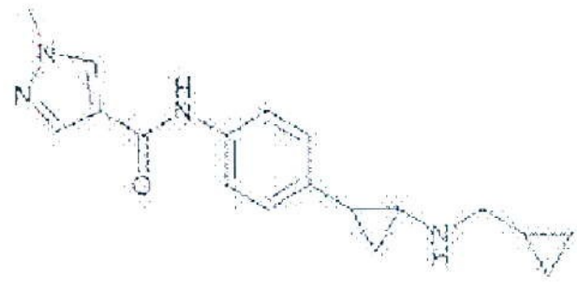
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (16 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg) y 1,8-naftiridina-2-carbaldehído (43.2 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 463.0.

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.42-1.53 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 4.95 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64-7.77 (3H, m), 7.83-7.97 (3H, m), 8.16-8.27 (2H, m), 8.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 9.19-9.32 (1H, m).

Ejemplo 163

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida



A) (ciclopropilmetil)[trans-2-(4-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo

A una solución de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (85.8 mg) y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (42.9 mg) en DMF (1.42 mL), se le agregó clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (82 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno acuosa saturada, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (114.8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.05-0.16 (1H, m), 0.16-0.28 (1H, m), 0.32-0.52 (2H, m), 0.89-1.05 (1H, m), 1.09-1.26 (2H, m), 1.36 (9H, s), 2.00-2.10 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J = 14.2, 6.9 Hz), 3.19 (1H , dd, J = 14.2, 6.9 Hz), 3.88 (3H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, s), 9.74 (1H, s).

B) Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

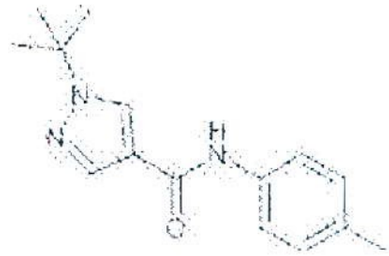
Se disolvió (ciclopropilmetil)[trans-2-(4-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]amino}fenil)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (114.8 mg) er una solución de ácido clorhídrico/éter ciclopentil metílico 4N (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter di-isopropílico para proporcionar el compuesto del título (51.1 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 311.3.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32-0.41 (2H, m), 0.51-0.62 (2H, m), 1.01-1.15 (1H, m), 1.19-1.30 (1H, m), 1.47-1.58 (1H, m), 2.43-2.49 (1H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.89 (3H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.41 (2H, brs), 9.86 (1H, s).

Ejemplo 164

Clorhidrato de 1-ter-butil-N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



~~220~~ 219

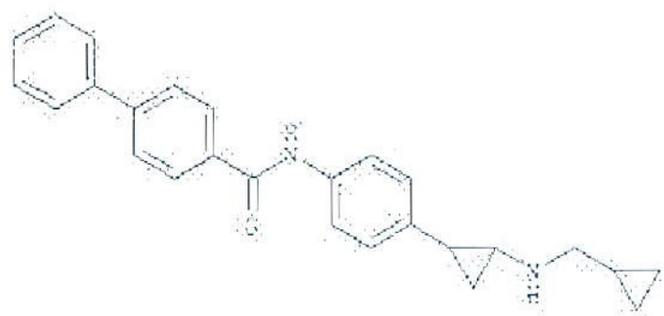
A través de un método similar al Ejemplo 163, se obtuvo el compuesto del título (30.7 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (76.5 mg) y ácido 1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-carboxílico (51.1 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 353.2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.27-0.42 (2H, m), 0.53-0.61 (2H, m), 0.99-1.13 (1H, m), 1.19-1.30 (1H, m), 1.42-1.51 (1H, m), 1.55 (9H, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.84-2.98 (3H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.09 (2H, brs), 9.79 (1H, s).

Ejemplo 165

Clorhidrato de N-(4-{(1R,2S) o (1S,2R)-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida



Se fraccionó clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(Ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida (273 mg) mediante HPLC (CHIRALPAK (marca registrada) AD (JG001), 50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: etanol), se concentró bajo presión reducida una fracción que contiene el producto objetivo y que tiene un tiempo de retención más corto, y el residuo se enfrió con hielo a una

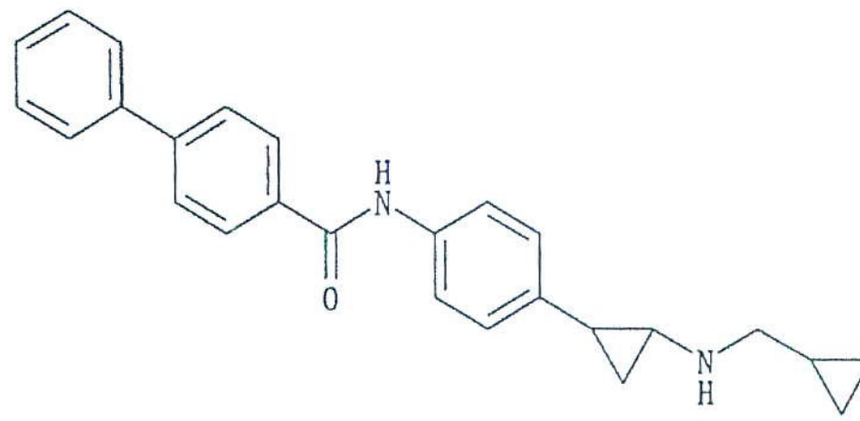
temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido clorhídrico/éter ciclopentil metílico 4N (3.0 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (116 mg).

Pureza óptica: 99.7% ee, tiempo de retención: 13.684 min (CHIRALPAK (marca registrada) AD (KF053), 4.6 mmID x 250 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: etanol)

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.39-0.48 (2H, m), 0.69-0.78 (2H, m), 1.06-1.23 (1H, m), 1.31-1.55 (2H, m), 2.47 (1H, ddd, J = 10.3, 6.7, 3.6 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.36-7.53 (3H, m), 7.66-7.73 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo 166

Clorhidrato de N-(4-{(1S,2R) o (1R,2S)-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida



Se fraccionó clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(Ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida (273 mg) mediante HPLC (CHIRALPAK (marca registrada) AD (JG001), 50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: etanol), se concentró bajo presión reducida una fracción que contiene el producto objetivo y que tiene un tiempo de retención más largo, y el residuo se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (3.0 mL), y la mezcla se

concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (128 mg).

Pureza óptica: 99.1% ee, tiempo de retención: 16.256 min (CHIRALPAK (marca registrada) AD (KF053), 4.6 mmID x 250 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: etanol).

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0.38-0.48 (2H, m), 0.69-0.79 (2H, m), 1.04-1.21 (1H, m), 1.36-1.55 (2H, m), 2.47 (1H, ddd, J = 10.2, 6.6, 3.4 Hz), 2.95-3.02 (1H, m), 3.09 (2H, dd, J = 7.5, 2.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36-7.44 (1H, m), 7.44-7.53 (2H, m), 7.66-7.73 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.5 Hz).

Ejemplo Experimental 1

Se llevó a cabo el método de ingeniería genética que se describe más adelante, de acuerdo con el método descrito en una publicación (Maniatis y asociados, Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) o el método descrito en el protocolo adherico al reactivo.

(1) Construcción del vector de expresión etiquetado-GST que tiene secuencia de disociación de Proteasa TEV.

Se construyó un vector de expresión etiquetado-GST que tiene secuencia de disociación de Proteasa TEV mediante 2 veces sucesivas del método PCR. Primero, se llevó a cabo PCR utilizando pGEX6P1 (GE Healthcare) como una plantilla, dos cebadores

GST-Sw-F:

5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID No: 1]

GST-Tv-R1:

5'-

CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTTGGAGGATGGTCG

-3'

[SEQ ID No: 2]

y Polimerasa de ADN PrimeStar GXL (Takara Bio Inc.). Se mezclaron 0.5 µL de ADN, 10 µL de Amortiguador 5x, 4 µL de solución dNTP 2.5 mM, 1.5 µL de cada solución de cebador de 10 µM, 1 µL de Polimerasa de ADN PrimeStar GXL, y 31.5 µL de agua esterilizada destilada. Después de un tratamiento a una temperatura de 98°C durante 1 minuto, se inició la reacción PCR con 35 repeticiones de un tratamiento a una temperatura de 98°C durante 10 segundos, a una temperatura de 65°C durante 5 segundos, y a una temperatura de 72°C durante 25 segundos, seguido de un tratamiento a una temperatura de 72°C durante 1 minuto. Posteriormente, se llevó a cabo PCR utilizando el producto PCR obtenido como una plantilla, dos cebadores

GST-Sw-F:

5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID No: 1]

GST-Tv-R2:

5'ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'

[SEQ ID No: 3]

y Polimerasa de ADN. Se mezclaron 0.5 µL de ADN de plantilla, 10 µL de Amortiguador 5x, 4 µL de solución dNTP de solución 2.5 mM, 1.5 de cada solución de cebador 10 µM, 1 µL de Polimerasa de ADN PrimeStar GXL, 31.5 µL de agua destilada esterilizada. Después de un tratamiento a una temperatura de 98°C durante 1 minuto, la reacción PCR se inició con 25 repeticiones de un tratamiento a una temperatura de 98°C durante 10 segundos, a una temperatura de 65°C durante 5 segundos, y a una temperatura de 72°C durante 25 segundos, seguido de un tratamiento a una temperatura de 72°C durante 1 minuto. El producto PCR obtenido se electroforezó

sobre gel de agarosa (1%), y se recuperó del gel un fragmento de ADN de aproximadamente 0.3 kbp que contiene una parte del gen GST. El fragmento de ADN recuperado se disoció con enzimas de restricción Swa I (New England Biolabs) y Bam HI (Takara Bio Inc.), y se insertó en el sitio Swa I/Bam HI de pGEX6P1 para preparar un vector de expresión pGEX7V1.

(2) Clonación del gen LSD1 (AOF2) humano

Se clonó el gen LSD1 humano a partir del método PCR utilizando una Biblioteca de cADN de cerebro (Takara Bio Inc.) como una plantilla, dos cebadores

hLSD1-Nhel-ko-F:

5'-

TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGC

-3'

[SEQ ID No. 4]

hLSD1-St-NotI-R:

5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-

3'

[SEQ ID No: 5]

y Polimerasa de ADN Pyrobest Takara Bio Inc.). Se mezclaron 0.5 µL de ADN de plantilla, 5 µL de amortiguador 10x, 4 µL de solución dNTP 2.5 mM, 2.5 µL de cada cebador de solución 10 µM, 0.5 de Polimerasa de ADN Pyrobest, y 34 µL de agua destilada esterilizada. Después de un tratamiento a una temperatura de 98°C durante 1 minuto, se inició la reacción de PCR con 35 repeticiones de un tratamiento a una temperatura de 98°C durante 10 segundos, a una temperatura de 68°C durante 5 segundos, y a una temperatura de 72°C durante 2.5 minutos, seguido de un tratamiento a una temperatura de 72°C durante 1 minuto. El producto PCR obtenido se electroforezó con gel de agarosa (1%), y se recuperó del gel un fragmento de

ADN de aproximadamente 2.5 kbp que contiene LSD1 humano. El fragmento de ADN recuperado se disoció con enzimas de restricción Nhe I y Not I (Takara Bio Inc.), y se insertó en el sitio Nhe I/Not I de pcADN3.1 (+) (Invitrogen) para preparar un plásmido de expresión pcADN3.1/hLSD1.

(3) Construcción del plásmido de expresión para LSD1 (171 a 852) humano en Escherichia coli.

Se produjo un plásmido para expresión de LSD1 (171 a 852) humano en Escherichia coli mediante el método PCR utilizando pcADN3.1/hLSD1 como una plantilla, dos cebadores

hLSD1-171aa-Bg12-F:

5'-TATTATAGATCTCCATCGGGTGTGGAGGGCGCA-3'

[SEQ ID No: 6]

hLSD1-St-Noti-R:

5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

[SEQ ID No: 5]

y Polimerasa de ADN PrimeStar (Takara Bio Inc.). Se mezclaron 1 µL de ADN de plantilla, 25 µL de Enzima PreMix 2x, 1.5 µL de cada solución de cebador 10 µM, y 21 µL de agua destilada esterilizada. Después de un tratamiento a una temperatura de 98°C durante 1 minuto, se inició la reacción PCR con 25 repeticiones de un tratamiento a una temperatura de 98°C durante 10 segundos y a una temperatura de 68°C durante 10 segundos, seguido de un tratamiento a una temperatura de 72°C durante 1 minuto. El producto PCR obtenido se electroforezó sobre gel de agarosa (1%), y se recuperó del gel un fragmento de ADN de aproximadamente 2 kbp que contiene el gen LSD1 (171 a 852) humano. El fragmento de ADN recuperado se disociación con enzimas de restricción B1 II y Not 1 (Takara Bio Inc.), y se insertó en el sitio Bam

HI/Not I de pGEX7V1 para preparar el plásmido de expresión pGEX7V1/GST-hLSD1 (171 a 852).

(4) Preparación de LSD1

Se transformó Escherichia coli C43 (DE3) pLysS con el plásmido de expresión pGEX7V1/GST-hLSD1 (171 a 852) preparado en el inciso (3). Se inoculó el Escherichia coli recombinante obtenido en un medio TB (1.2% de triptona, 2.4% de extracto de levadura, 0.4% de glicerol, 0.5% de glucosa, 17 mM de fosfato de dihidrógeno de potasio y 72 mM de fosfato de hidrógeno de dipotasio) agregado con 100 mg/L de ampicilina y 30 mg/L de cloranfenicol, y cultivado a una temperatura de 37°C. Cuando la turbidad alcanzó 600 unidades Klett, la temperatura de cultivo se cambió a 16°C, teniendo IPTG una concentración final de 0.5 mM que se agregó para inducir la expresión, y las células se cultivaron en forma adicional durante 21 horas. El medio de cultivo se centrifugó en 9,000 g durante 10 minutos, y se recuperaron los pelets de Escherichia coli.

Se suspendieron los pelets de Escherichia coli en 9 L del medio de cultivo en 1340 mL de un amortiguador de extracción (PBS, 5% (V/V) de Glicerol), y se agregaron 6700 unidades de Benzonasa (Merck). Utilizando un desintegrador ultrasónico Branson, la suspensión se interrumpió mediante ultrasonido durante 3 minutos, y se centrifugó en 33,000 g durante 20 minutos, y el sobrenadante fue recuperado. Al sobrenadante se le agregó una solución NaCl 5M a una concentración final de 0.15 M, y la mezcla se aplicó a dos columnas GSTrap 4B de 5 mL (GE Healthcare) equilibradas por adelantado con PBS, NaCL 0.15M, 5% (V/V) de Glicerol (Amortiguador A), y las columnas cada una se lavaron con 25 mL de Amortiguador A. Se eluyó hLSD1 (171 a 852) de cada columna con 20 mL de 0.1 M Tris (pH 8.0), 10 mM GSH, NaCl 0.15M, 5% (V/V) de Glicerol. El

eluato (14 mL) que contiene GST-hLSD1 (171 a 852) se aplicó a una columna HiLoad 26/60 Superdex de 200 pg (GE Healthcare) equilibrada con Amortiguador A, y eluida con 300 mL de Amortiguador A. La fracción que contiene GST-hLSD1 (171 a 852) se concentró a 9 mL con AmiconUltra 15 (Japan Millipore) que tiene un corte de peso molecular de 30K para proporcionar GST-hLSD1 (171 852) purificado. Se agregaron 1 mg de proteasa His-TEV en forma relativa aproximadamente a 36 mg de GST-hLSD1 (171 a 852), y la mezcla se trató con 50 mMM de Tris (pH 8.0), 0.5 mM de EDTA, 1 mM de DTT a una temperatura de 4°C durante 16 horas, para disociar la etiqueta GST-tag. La mezcla de reacción después de la reacción de disociación se aplicó a una columna GSTrap 4B de 5 mL (GE Healthcare) equilibrada por adelantado con Amortiguador A, y se recuperó una fracción de flujo que contiene GST-hLSD1 (171 a 852) libre de etiqueta GST. Se concentró a 9 ML con AmiconUltra 15 (Japan Millipore), y se purificó con una columna HiLoad 26/60 Superdex de 200 pg (GE Healthcare) equilibrada con Amortiguador A nuevamente para proporcionar el producto purificado hLSD1 (171 a 852). Se midió la concentración de proteína de hLSD1 (171 a 852) mediante el Equipo de Ensayo de Proteína BCA (Thermo Fisher Scientific K.K.) utilizando albúmina de suero de bovino como el estándar.

(5) Medida de actividad inhibidora de LSD1

Se agregó un compuesto de prueba disuelto en 2.5% de DMSO mediante de 4 µL a 3 µL de una solución de reacción (50 mM de Tris-HCl (pH 8.0), 0.1% de BSA, 1 mM de DTT) que contiene 2.8 ng de LSD1, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó una solución de péptido K4 Biotina-histona H3 monometilado (NH2-ART (me-K) QTARKSTGGKAPRKQLAGGK (Biotina)-CONH2) (3.3

~~228~~ 227

μM) mediante 3 μ L para iniciar la reacción. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agregó una solución de 2-PCPA 1 mM (5 μL) para terminar la reacción. La solución de detección (800 mM de fluoruro de potasio, 0.1% de BSA) que contiere el anticuerpo antihistona H3 etiquetado con europio (Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.) y Estreptavidina-XL665 (Cisbio), se agregó en forma adicional mediante 5 μL, y la mezcla se dejó asentar durante 60 minutos. Se midió la fluorescencia resuelta con el tiempo (excitación 320 nm, emisión 615 nm, 665 nm) mediante Envision (PerkinElmer). El rango inhibidor de (%) del compuesto de prueba, se calculó mediante la siguiente fórmula:

rango de inhibición (%) = (1 – (conteo de compuesto de prueba - vacío) ÷ (control – vacío) x 100

El conteo de la mezcla de reacción de enzima LSD1 bajo condiciones sin adición de compuesto se indica como el control, y el conteo bajo condiciones de no adición del compuesto y no adición de la enzima LSD1, se indica como el vacío. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo Experimental 2

(1) Medición de actividad de inhibición de MAO-A

La evaluación de actividad de inhibición de MAO-A descrito más adelante seguida del protocolo de ensayo MAO-Glo (marca registrada) de Promega KK.

Se agregó un compuesto de prueba disuelto en 4% de DMSO, mediante 12.5 μL a 25 μL de una solución de reacción (100 mM de HEPES (pH 7.5), 5% de glicerol) que contiene 40 ng de enzima MAO-A (Sigma-Aldrich Co. LLC.), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó el substrato MAO (Promega KK) (160 μM) mediante 12.5 μL para iniciar la reacción. Después de la reacción a

temperatura ambiente durante 60 minutos, se agregó el reactivo de detección de Luciferina (Promega KK) (50 µL) para terminar la reacción. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos con agitación, se midió la luminiscencia mediante Envision (PerkinElmer). El rango de inhibición de MAO-A (%) del compuesto se prueba se calculó mediante la siguiente fórmula.

rango de inhibición (%) = (1 – (conteo de compuesto de prueba – vacío) ÷ (control – vacío) x 100

El conteo de la mezcla de reacción de la enzima MAO-A bajo condiciones sin adición de compuesto se indica como control, y el corteo bajo condiciones de sin adición de compuesto y sin adición de enzima MAO-A se indica como el vacío. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(2) Medición de la actividad de inhibición de MAO-B

La evaluación de actividad de inhibición de MAO-B descrito más adelante seguida del protocolo de ensayo MAO-Glo (marca registrada) de Promega KK.

Se agregó un compuesto de prueba disuelto en 4% de DMSO mediante de 12.5 µL a 25 µL de una solución de reacción (100 mM de HEPES (pH 7.5), 5% de glicerol, 10% de DMSO) que contiene 400 ng de enzima MAO-B (Sigma-Aldrich Co. LLC.), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó el substrato MAO (Promega KK) (16 µM) mediante 12.5 µL para iniciar la reacción. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos, se agregó reactivo de detección de Luciferina (Promega KK) (50 µL) para terminar la reacción. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos con agitación, se midió la luminiscencia mediante Envision (PerkinElmer). El rango de inhibición de MAO-B (%) del compuesto se prueba se

calculó mediante la siguiente fórmula.

rango de inhibición (%) = (1 – (conteo de compuesto de prueba – vacío) ÷ (control – vacío) x 100

El conteo de la mezcla de reacción de la enzima MAO-B bajo condiciones sin adición de compuesto se indica como control, y el conteo bajo condiciones de sin adición de compuesto y sin adición de enzima MAO-B se indica como el vacío. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2-1]

Ej. No.	LSD1 Valor IC_{50} (μM)	MAO-A Valor IC_{50} (μM)	MAO-B Valor IC_{50} (μM)
1	<0.1	3.8	9.7
2	0.2	9.3	>10
3	<0.1	4.4	9
4	0.24	>10	>10
5	<0.1	7.7	>10
6	<0.1	>10	>10
7	<0.1	5.6	>10
8	<0.1	5.8	>10

[Tabla 2-2]

Ej. Nc.	LSD1 Valor IC_{50} (μM)	MAO-A Valor IC_{50} (μM)	MAO-B Valor IC_{50} (μM)
31	<0.1	>10	>10
32	<0.1	>10	>10
33	<0.1	>10	>10
34	0.19	>10	>10
35	0.13	1.3	>10
36	<0.1	4.6	>10
38	<0.1	9.1	>10
39	<0.1	>10	>10
40	<0.1	—	—
41	0.11	5.8	5.1
42	<0.1	>10	>10
43	0.11	3.3	4.7
44	<0.1	>10	9.3
45	0.29	>10	>10
46	<0.1	>10	>10
47	0.19	1.8	1.7

~~232~~ 231

[Tabla 2-3]

Ej. No.	LSD1 Valor IC_{50} (μM)	MAO-A Valor IC_{50} (μM)	MAO-B Valor IC_{50} (μM)
61	<0.1	2.2	3.3
62	<0.1	>10	>10
63	<0.1	>10	>10
64	0.2	8.5	>10
65	<0.1	8.6	9.6
66	<0.1	>10	>10
67	<0.1	>10	>10
68	<0.1	>10	>10
69	<0.1	>10	>10
70	<0.1	>10	>10
71	<0.1	>10	>10
72	<0.1	3.1	>10
73	<0.1	10.0	8.1
74	<0.1	>10	>10
75	<0.1	>10	>10
76	<0.1	>10	>10
77	<0.1	9.9	>10
78	<0.1	>10	>10
79	<0.1	>10	>10
80	<0.1	>10	>10
81	<0.1	>10	>10
82	<0.1	>10	>10
83	<0.1	>10	>10
84	<0.1	>10	>10
85	<0.1	9.1	4.9
86	1.0	>10	>10

[Tabla 2-4]

Ej. No.	LSD1 Valor IC_{50} (μM)	MAO-A Valor IC_{50} (μM)	MAO-B Valor IC_{50} (μM)
91	<0.1	>10	>10
92	<0.1	7.9	>10
93	<0.1	>10	>10
94	<0.1	>10	>10
95	<0.1	>10	>10
96	<0.1	>10	>10
97	<0.1	>10	>10
98	<0.1	>10	>10
99	<0.1	>10	>10
100	<0.1	>10	>10
101	<0.1	>10	>10
102	0.2	>10	>10
103	<0.1	>10	>10
104	<0.1	>10	>10
105	<0.1	>10	>10
106	<0.1	>10	>10
107	<0.1	4.3	>10
108	<0.1	>10	>10
109	<0.1	>10	>10
110	<0.1	>10	>10
111	<0.1	>10	>10
112	<0.1	>10	>10
113	<0.1	5.7	>10
114	<0.1	>10	>10
115	<0.1	>10	>10
116	1.8	>10	>10
117	<0.1	7.5	>10
118	0.1	>10	>10
119	<0.1	0.1	>10
120	1.6	>10	>10

~~234~~ 233

[Tabla 2-5]

Ej. No.	LSD1 Valor IC_{50} (μM)	MAO-A Valor IC_{50} (μM)	MAO-B Valor IC_{50} (μM)
121	<0.1	>10	>10
122	<0.1	>10	>10
123	<0.1	5.0	>10
124	<0.1	>10	>10
125	<0.1	2.5	>10
126	<0.1	>10	>10
127	0.1	>10	>10
128	<0.1	5.3	>10
129	<0.1	8.2	>10
130	<0.1	>10	>10
131	<0.1	>10	>10
132	<0.1	8.3	>10
133	<0.1	>10	>10
134	<0.1	>10	>10
135	0.1	>10	>10
136	<0.1	>10	>10
137	<0.1	4.2	>10
138	<0.1	>10	>10
139	<0.1	8.2	>10
140	<0.1	>10	>10
141	<0.1	>10	>10
142	0.1	>10	>10
143	<0.1	4.5	>10
144	0.2	>10	>10
145	<0.1	>10	>10
146	<0.1	6.7	>10
147	<0.1	>10	>10
148	<0.1	8.3	>10
149	<0.1	>10	>10
150	<0.1	>10	>10

[Tabla 2-6]

Ej. No.	LSD1 Valor IC_{50} (μM)	MAO-A Valor IC_{50} (μM)	MAO-B Valor IC_{50} (μM)
151	<0.1	>10	>10
152	<0.1	>10	>10
153	<0.1	>10	>10
154	<0.1	>10	>10
155	<0.1	>10	>10
156	<0.1	>10	>10
157	0.1	>10	>10

Tal como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de LSD1 superior. Además, la actividad inhibidora de MAO-A y la actividad inhibidora ce MAO-B del compuesto de la presente invención es baja, y el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de LSD1 selectiva.

Ejemplo Experimental 3

Prueba de efecto de supresión de crecimiento de tumor utilizando célula de leucemia mieloide aguda HEL92.1.7

Los ratones SCID de 6 semanas de edad fueron trasplantados en forma subcutánea con células $5x10^6$/10 µL de célula de leucemia mieloide aguda HEL92.1.7, y los ratones se agruparon de acuerdo con el peso corporal y el volumen de tumor después de 15 a 17 días. Se administró oralmente a los ratones (5 ratones por grupo), vehículo (0.5% de metilcelulosa) o compuesto A, compuesto B o compuesto C. La administración fue una vez al día y se llevó a cabo en forma continua durante el período de dosificación. Ajustando el cambio en el volumen ce tumor del grupo tratado con vehículo como el 100%, se calculó el rango de cambio en el volumen de tumor del grupo tratado con compuesto (T/C %). El volumen de tumor se

determinó midiendo el diámetro largo y el diámetro corto del tumor con un calibrador Vernier, y calculando mediante la siguiente fórmula de cálculo: (diámetro largo) x (diámetro corto) x (diámetro corto)/2. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Compuesto A: Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida

Compuesto B: Diclorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

Compuesto C: Clorhidrato de N-(4-[{ciclopropilmetil)amino]ciclopropil]fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Tabla 3

compuesto	T/C (%)	dosis (mg/kg)	período de dosificación (días)
A	12.54	30 mg/kg	14
B	-8.08	30 mg/kg	7
C	46.42	30 mg/kg	14

Tal como se muestra en la Tabla 3, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de crecimiento antitumor superior.

Ejemplo de Formulación 1

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo puede ser producido, por ejemplo, de acuerdo con la siguiente formulación.

1. Cápsula

(1)	compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
(2)	lactosa	90 mg
(3)	celulosa cristalina	70 mg
(4)	estearato de magnesio	10 mg
	1 cápsula	180 mg

La cantidad total de los incisos (1), (2) y (3) antes mencionados y 5 mg del inciso (4) se mezclaron, y la mezcla se granuló. A esto se le agregaron los 5 mg restantes del inciso (4), y el total se sella con una cápsula de gelatina.

2. Tableta

(1)	compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
(2)	lactosa	35 mg
(3)	almidón de maiz	150 mg
(4)	celulosa cristalina	30 mg
(5)	estearato de magnesio	5 mg
	1 tableta	230 mg

La cantidad total de los incisos (1), (2) y (3) antes mencionados, 20 mg del inciso (4) y 2.5 mg del inciso (5) se mezclaron, y la mezcla se granuló. A esto se le agregaron los 10 mg restantes del inciso (4) y 2.5 mg del inciso (5), y la mezcla se moldeó por compresión para proporcionar una tableta.

Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora de LSD1 superior, y es útil como un medicamento tal como un agente profiláctico o terapéutico para cáncer, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington y similares.

La presente solicitud está basada en la Solicitud de Patente No. 2011-174305 presentada en Japón, cuyos contenidos totales están incorporados a la presente invención como referencia.

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto el cual tiene una actividad inhibidora en desmetilasa específica de lisina 1 y es útil como un agente medicinal tal como un agente profiláctico o terapéutico para cáncer y enfermedades del sistema nervioso central. La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) [en donde A representa un grupo hidrocarburo o un anillo heterocíclico que puede tener un substituyente; R representa H o un grupo hidrocarburo o anillo heterocíclico el cual puede tener un substituyente; A y R pueden unirse juntos para formar un anillo que puede tener un substituyente; Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un substituyente; Q^1 y Q^2 o Q^3 y Q^4 pueden unirse juntos para formar un anillo el cual puede tener un substituyente; X representa H o un grupo de hidrocarburo lineal o cíclico saturado que puede tener un substituyente; Y^1, Y^2 y Y^3 representan independientemente H o un grupo de hidrocarburo o de anillo heterocíclico que puede tener un substituyente; X y Y^1 o Y^1 y Y^2 pueden unirse juntos para formar un anillo que puede tener un substituyente; y Z^1, Z^2 y Z^3 representan independientemente H o un substituyente] o una sal del mismo.

~~239~~
238

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

2. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 , o una sal del mismo.

DEG\DPG\ID-426403\WPC14656

~~240~~
239

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado(s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Por el presente otorgamos poder a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, TPA. 40.119, OSCAR CORREA BARBOSA, TPA. 71.027, y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY, TPA. 65.794, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

La representante también podrá, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

Hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, tpa. 40.119, OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71.027, y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY, tpa. 65.794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

The representative may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

© CAVELIER ABOGADOS

~~241~~
240

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 22nd of October, 2015

En/in Kanagawa, JAPAN

Por/by Yoichi OKUMURA

General Manager, Intellectual Property Department

Firma/Signature Yoichi Okumura

© CAVELIER ABOGADOS

~~242~~
241

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

215
242

平成２６年登第　227　号

認　証

部印社水る
産押同清あ
財がてるで
的一しあの
知バとでも
のェ長人た
社ウ部理し
会フ産代ら
式ト財の自
株ス的一、
業リ知洋き、
工クり村つ
品役より奥に
薬締による名
田取録い署名
武表事ての
り代議し類
お社会有証
と会役を付
いる式締限添
て業のる人
明薬品日名嘱述工
証田２４署同陳品
より武月類しる
にた、６書対い
書ま０添人し
明、２て証認
証り成し公承に
職あ平表本をら
役でた代はとさ
長しを泉こ

事項日
、歴し、
在履
の所
付に
日号る。
1番1
目1番
8月21
年8月21
丁目1番
町四丁目
修町四丁目
道修町
央区道修
中央区
社は、平成２６年８月２１日付に
会市中央区道修町四丁目１番１１号
阪会社は、平成２６年８月２１日付に
式会社は、平成２６年８月２１日付に
株大阪会社中央区道修町四丁目１番１１号
業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
品立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
薬品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
設品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
薬が設品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
旨薬が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
に旨薬が設品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
２に旨薬が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
田２に旨薬が設品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
証田２に旨薬が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
明薬品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
署同陳品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名嘱述工業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
日名嘱述工業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
つ品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
し的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
あし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
るあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
で的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
てるあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
がで的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
財がてるあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
産押同清あ
部印社水る

事項日
、歴し、
在履
の所
付に
日号る。
1番1
目1番
8月21
年8月21
丁目1番
町四丁目
修町四丁目
道修町
央区道修
中央区
社は、平成２６年８月２１日付に
会市中央区道修町四丁目１番１１号
阪会社は、平成２６年８月２１日付に
式会社は、平成２６年８月２１日付に
株大阪会社中央区道修町四丁目１番１１号
業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
品立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
薬品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
設品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
薬が設品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
旨薬が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
に旨薬が設品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
２に旨薬が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
田２に旨薬が設品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
証田２に旨薬が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
明薬品日立業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
署同陳品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名嘱述工業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
日名嘱述工業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
つ品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
し的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
あし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
るあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
で的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
てるあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
がで的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
財がてるあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
産押同清あ
部印社水る

職あ平表本をら
証り成し公承に
明、２て証認
書ま０添人し
より武月類しる
にた、６書対い
証田２に旨薬が設品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
書ま０添人し上っ基
より武月類しる田店
にた、６書対い武本
証り成し公承にに律
職あ平表本をら書法
役でた代はとさ明の
長しを泉こ証本

署同陳品日本さ株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名嘱述工業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
日名嘱述工業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
つ品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
し的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
あし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
るあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
で的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
てるあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
がで的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
財がてるあし的一知洋き、工品にる奥名による締田取録名署名る人た。し託す付を役会有社会式株業工付す託し業国株式会社は、平成２６年８月２１日付に
産押同清あ
部印社水る

よって、これを認証する。

平成２６年　10　月　24　日、本公証人役場において

藤沢市鵠沼石上2丁目11番2号
横浜地方法務局所属
公　証　人
Notary

曾我大三郎
DAISABURO SOGA

証　明

上記署名は、横浜地方法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成２６年　10　月　24　日

横浜地方法務局長　中垣治夫

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : JAPAN
   This public document
2. has been signed by DAISABURO SOGA
3. acting in the capacity of Notary of the Yokohama District Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of DAISABURO SOGA , Notary

Certified

5. at Tokyo
6. OCT. 24. 2014
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 14- № 303129
9. Seal/stamp :
10. Signature :

A. Ogawa

Ayako OGAWA
For the Minister for Foreign Affairs

~~244~~
243

Registered No. 2 2 7

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Izumi Shimizu, an agent of Yoichi OKUMURA who is the General Manager of Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited as evidenced by the certificate of position and whom Christophe Weber, President of said Takeda Pharmaceutical Company Limited, certifies in the minutes from a Board of Directors Meeting sealed on June 24, 2008 to have legal capacity as General Manager of Intellectual Property Department to execute the attached document on behalf of said Takeda Pharmaceutical Company Limited, has stated in my very presence that said Yoichi OKUMURA acknowledged himself to have signed the attached document.

In addition to the above, I hereby certify that said Takeda Pharmaceutical Company Limited is a company duly organized and legally existing under the laws of Japan as evidenced by a certified copy of the Commercial Register issued on August 21, 2014 and that the main office of this company is located on 1-1, Dosho-machi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan.

Dated this 24th day of October, 2014.

YOKOHAMA DISTRICT
LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-11-2, KUGENUMAISHIGAMI
FUJISAWA-SHI, KANAGAWA-KEN
JAPAN

Daisaburo Soga

Daisaburo Soga
Notary
attached to Yokohama District Legal
Affairs Bureau
2-11-2 Kugenumaishigami, Fujisawa-shi
Kanagawa-ken Japan

Traducción Oficial No. 2014/975 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

(Se traduce del idioma Inglés la Certificación Notarial y la Apostilla anexas a un poder escrito a doble columna en Inglés y Español, otorgado por Takeda Pharmaceutical Company Limited firmado el 22 de Octubre de 2014 en Kanagawa, Japón por Yoichi Okumura, Gerente general, Departamento de Propiedad Intelectual)

Registrado No. 227

CERTIFICADO NOTARIAL

El presente certifica que Izumi Shimizu, un agente de Yoichi OKUMURA quien es el Gerente General del Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited como se evidencia en el certificado del cargo y de quien Christopher Weber, Presidente de la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited, certifica en el acta de la reunión de la Junta Directiva sellada el 24 de Junio de 2008 que tiene capacidad legal como Gerente General del Departamento de Propiedad Intelectual para suscribir el documento anexo a nombre de la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited, ha declarado en mi presencia que el mencionado Yoichi OKUMURA reconoció haber firmado el documento adjunto.

Adicional a lo anterior, yo por el presente certifico que la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited es una compañía debidamente organizada y legalmente existente bajo las leyes de Japón como se prueba por una copia certificada del Registro Comercial expedida el 21 de Agosto de 2014 y que la oficina principal de esta compañía se encuentra ubicada en 1-1, Dosho-machi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón.

Fechado este día 24 de Octubre de 2014.

(Firmado)

Daisaburo Soga, Notario, Adjunto al Distrito Legal de Yokohama, Oficina de Asuntos
2-11-2 Kugenumal, Fujisawa-shi
Kangawa-ken Japón
(Sello)

TRADUCCION OFICIAL No. 2014/975
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

245
244

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: JAPÓN
   Este documento público
2. ha sido firmado por DAISABURO SOGA
3. Actuando en calidad de Notario de la oficina de Asuntos Legales del Distrito de Yokohama
4. Lleva el sello/estampilla de DAISABURO SOGA - Notario

CERTIFICADO

5. En Tokio
6. El 24 de Octubre de 2014.
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. 14- No. 303129
9. Sello/Estampilla : Sello
10. Firma (Firmado)
    Ayako OGAWA
    Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito

Bogotá, D.C. Noviembre 5 de 2014.

TRADUCCION OFICIAL No. 20141973
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: REPUBLICA DE COLOMBIA
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: AGUILERA DE PIEDRAHITA HILDA KUCIA
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: TRADUCTOR OFICIAL
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA - EN LINEA
(At: - A:)

El: 11/6/2014 13:20:58 p.m.
(On: - Le:)

Por: APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: L2OLG13205862
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(Name of the holder of document: Nom du titulaire:)

Tipo de documento: TRADUCCION CERTIFICACION NOTARIAL
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 1
(Number of pages: - Nombre de pages:)

070041003529880

2014 975 Expedido (mm/dd/aaaa): 10/24/2014

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA



El Ministerio de Relaciones Exteriores, no asume la responsabilidad por el contenido del documento legalizado.

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

246 245

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 125454

Bogotá D.C., Noviembre 19 de 2015 - 12:59:36

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACICN	BANCO DE BOGOTA	062754387	706313381	19/11/2015	6.922.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-048292- -00010-0000
Fecha: 2015-11-20 16:41:40 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 247

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO3
No. 15-278000- -00000-0000
Fecha: 2015-11-20 16:41:41 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 247

246

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-278000- -00000-0000

Fecha: 2015-11-20 16:41:41 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 247

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-048292- -00010-0000

Fecha: 2015-11-20 16:41:40 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 861 DIVISIONAL Folios: 247

ADMISION A TRAMITE – NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

247

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐