SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-048292- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:14:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 325 324

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTO DE CICLOPROPANOAM INA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMAPNY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-048292- -00000-0000
Fecha: 2014-03-06 16:14:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 325 324

ivo de radicación

DIRECCIÓN ... CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/JP2012/070267	Fecha	2012/08/08
Publicación Internacional No.	WO/2013/022047 A1	Fecha	2013/02/14

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPUESTO DE CICLOPROPANOAMINA

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61K 031/036, A61K 031/040, A61K 031/042, A61K 031/055, A61K 031/167, A61K 031/366, A61K 031/381, A61K 031/402, A61K 031/4035, A61K 031/404, A61K 031/4184, A61K 031/421, A61K 031/426, A61K 031/428, A61K 031/429, A61K 031/433, A61K 031/4406, A61K 031/4409, A61K 031/4453, A61K 031/4468, A61K 031/451, A61K 031/495, A61P 035/000, A61P 035/002, C07C 235/056

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	Osaka	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA	Japón		Japón

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. TOMITA	Naoki	Japonés
2. KAJII	Shigeo	Japonés
3. CARY	Douglas Robert	Japonés
4. TOMITA	Daisuke	Japonés
5. IMAMURA	Shinichi	Japonés

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Tokyo	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 12-10, Nihonbashi 2-chome, chuo-ku, Tokyo 103-0027, Japón
2. Japón		Kanagawa	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012, Japón
3. Japón		Kanagawa	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012, Japón
4. Japón		Kanagawa	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012, Japón
5. Japón		Kanagawa	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012, Japón

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES))

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555

DIRECCIÓN Carrera 4ª No. 72-35 — No. TELÉFONO 3 47 36 11

CIUDAD BOGOTA — CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com

PAÍS COLOMBIA — No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
JAPON	JP	2011-174305	2011/08/09

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 **AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 **COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO** **No.** 14-0024517 **Fecha:** 2014/03/04

16 **FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Nombre del Firmante	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Luz Clemencia De Páez
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

MMS\SDC\ID-AF261360\WPC14656

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: 289
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 18
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poder de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

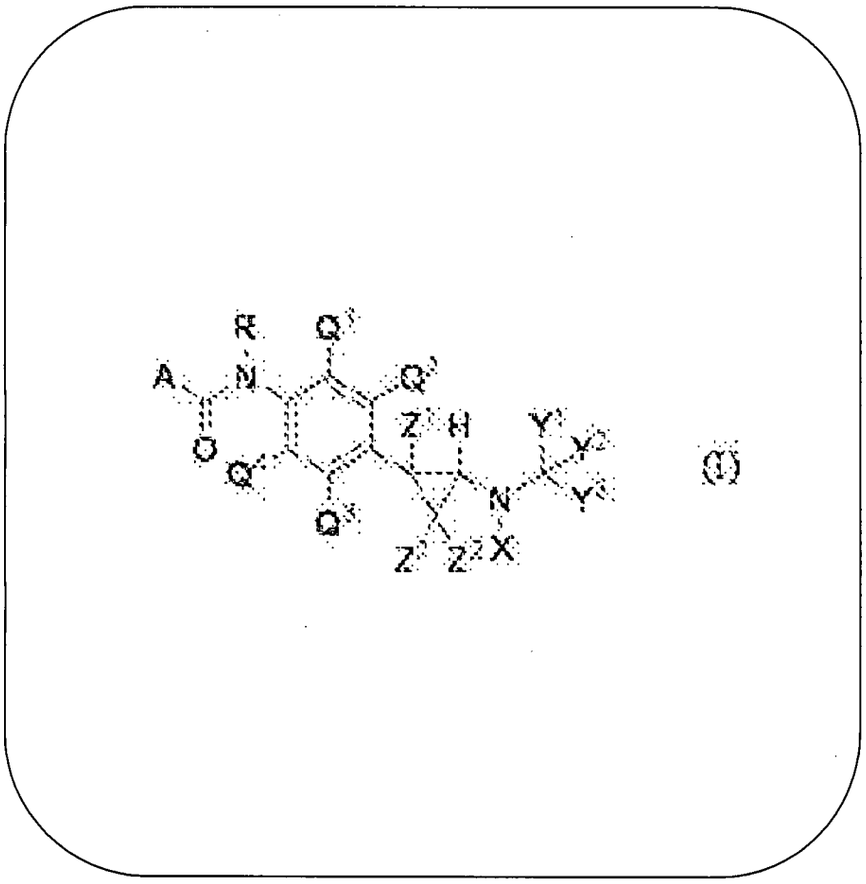
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☒ Hoja de información complementaria **(uno (1) inventor)**
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $515.000.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

FIGURA CARACTERISTICA



(I)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO

5 DATOS DEL SOLICITANTE

PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO	**FAX**	**E-MAIL**	**NACIONALIDAD**

6 (72) INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6. TSUCHIDA	Ken	Japonés
7. MATSUDA	Satoru	Japonés
8. HARA	Ryujiro	Japonés

7 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012, Japón	Kanagawa		Japón
7. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012, Japón	Kanagawa		Japón
8. Sugimototerasu 101, 1-17-16, Nagatsuta, Midori-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 226-0027, Japón	Kanagawa		Japón

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 2 月 14 日(14.02.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2013/022047 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 233/80 (2006.01)	*C07D 209/48* (2006.01)	*A61P 35/02* (2006.01)	*C07D 295/14* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)	*C07D 211/56* (2006.01)	*C07C 235/56* (2006.01)	*C07D 309/14* (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)	*C07D 211/58* (2006.01)	*C07C 237/40* (2006.01)	*C07D 317/58* (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)	*C07D 211/76* (2006.01)	*C07C 271/22* (2006.01)	*C07D 333/20* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)	*C07D 213/04* (2006.01)	*C07D 207/06* (2006.01)	*C07D 405/04* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	*C07D 213/38* (2006.01)	*C07D 207/337* (2006.01)	*C07D 409/04* (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)	*C07D 213/56* (2006.01)	*C07D 209/08* (2006.01)	*C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)	*C07D 223/16* (2006.01)	*C07D 209/42* (2006.01)	*C07D 495/04* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)	*C07D 231/14* (2006.01)	*C07D 209/46* (2006.01)	*C07D 513/04* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	*C07D 231/20* (2006.01)		
A61K 31/42 (2006.01)	*C07D 231/22* (2006.01)		
A61K 31/421 (2006.01)	*C07D 231/56* (2006.01)		
A61K 31/426 (2006.01)	*C07D 233/61* (2006.01)		
A61K 31/428 (2006.01)	*C07D 233/64* (2006.01)		
A61K 31/429 (2006.01)	*C07D 239/36* (2006.01)		
A61K 31/433 (2006.01)	*C07D 261/08* (2006.01)		
A61K 31/4406 (2006.01)	*C07D 261/10* (2006.01)		
A61K 31/4409 (2006.01)	*C07D 263/32* (2006.01)		
A61K 31/4453 (2006.01)	*C07D 263/34* (2006.01)		
A61K 31/4468 (2006.01)	*C07D 277/20* (2006.01)		
A61K 31/451 (2006.01)	*C07D 277/28* (2006.01)		
A61K 31/495 (2006.01)	*C07D 277/30* (2006.01)		
A61K 31/55 (2006.01)	*C07D 277/62* (2006.01)		
A61P 35/00 (2006.01)	*C07D 285/06* (2006.01)		

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/070267

(22) 国際出願日: 2012 年 8 月 8 日(08.08.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

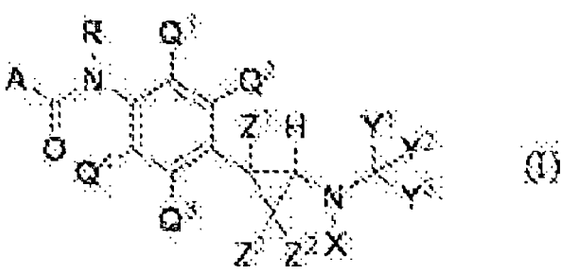
(30) 優先権データ:
特願 2011-174305 2011 年 8 月 9 日(09.08.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: CYCLOPROPANEAMINE COMPOUND

(54) 発明の名称 : シクロプロパンアミン化合物



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound which has an inhibitory activity on lysine-specific demethylase 1 and is useful as a medicinal agent such as a prophylactic or therapeutic agent for cancer and central nervous system diseases. The present invention relates to a compound represented by formula (I) [wherein A represents a hydrocarbon or heterocyclic ring group which may have a substituent; R represents H or a hydrocarbon or heterocyclic ring group which may have a substituent; A and R may be bound together to form a ring which may have a substituent; Q^1, Q^2, Q^3 and Q^4 independently represent a hydrogen atom or a substituent; Q^1 and Q^2 or Q^3 and Q^4 may be bound together to form a ring which may have a substituent; X represents H or a linear hydrocarbon or saturated cyclic group which may have a substituent; Y^1, Y^2 and Y^3 independently represent H or a hydrocarbon or heterocyclic ring group which may have a substituent; X and Y^1 or Y^1 and Y^2 may be bound together to form a ring which may have a substituent; and Z^1, Z^2 and Z^3 independently represent H or a substituent] or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、リジン特異的デメチラーゼ１阻害作用を有し、癌、中枢疾患の予防または治療剤などの医薬として有用な化合物を提供する。本発明は、式 （Ｉ） ［式中、Ａは置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基；ＲはＨ、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基；ＡおよびＲは互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；Q^1、Q^2、Q^3およびQ^4は水素原子または置換基；Q^1およびQ^2並びにQ^3およびQ^4はそれぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；ＸはＨ、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基または飽和環状基；Y^1、Y^2およびY^3はＨ、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基；ＸおよびＹ^{1}並びにＹ^{1}およびＹ^{2}はそれぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；Z^1、Z^2およびZ^3はＨまたは置換基を示す］で表される化合物またはその塩に関する。

WO 2013/022047 A1

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 冨田　直輝 (TOMITA, Naoki) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 梶井　重男 (KAJII, Shigeo) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). キャリー、　ダグラス　ロバート (CARY, Douglas Robert) [US/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 冨田　大介 (TOMITA, Daisuke) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 今村　真一 (IMAMURA, Shinichi) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 槌田　謙 (TSUCHIDA, Ken) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 松田　賢 (MATSUDA, Satoru) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 原　隆二郎 (HARA, Ryujiro) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 高島　一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号　明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則 5.2(a)）

COMPUESTO DE CICLOPROPANOAMINA

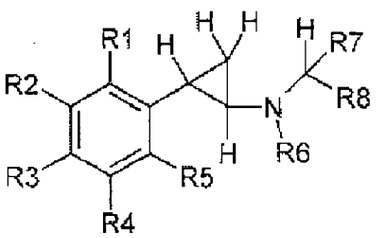
Campo de la Invención

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.

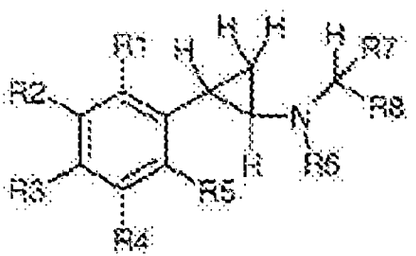
La Publicación Internacional WO2010/084160 (documento de patente 1), describe un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un inhibidor LSD1.



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:

$$(A')x\text{-}(A)\text{-}(B)\text{-}(Z)\text{-}(L)\text{-}(D)$$

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.

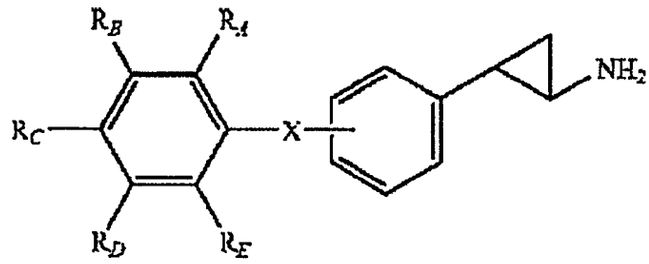
La Publicación Internacional WO2011/042217 (documento de patente 4), describe un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un inhibidor LSD1:

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

(I)

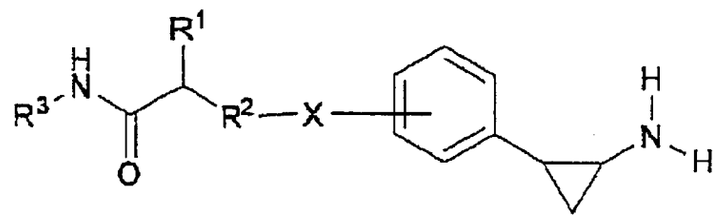
en donde (A') es arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo y similares: (A) es heteroarilo o arilo; X es 0, 1, 2 o 3; (B) es un anillo de ciclopropilo; (Z) es -NH-; (L) es $-(CH_2)_mCR1R2-$, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y R1 y R2 cada uno son independientemente H o C1-6.

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:

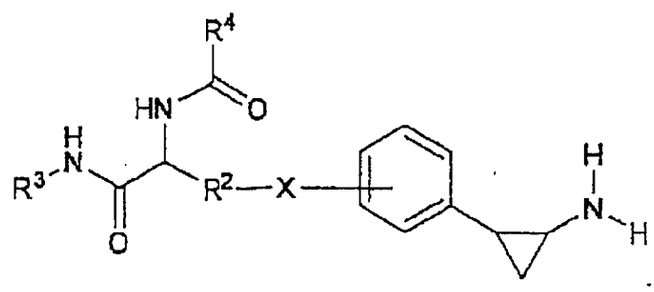


en donde X es un enlace, O, S o NH; y R_A, R_B, R_C, R_D y R_E cada uno son independientemente H, C1-7 alquilo y similares.

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)

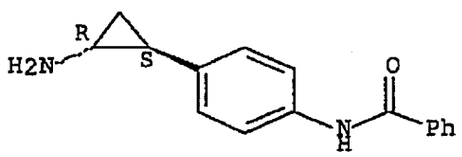


(II)

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

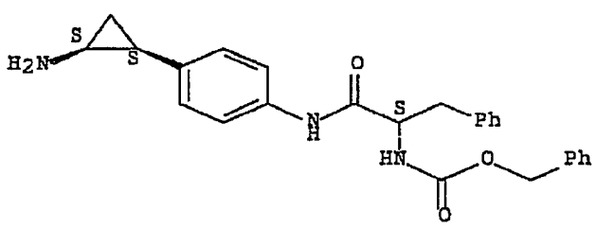
substituyente adherido al mismo; R^3 es un grupo alquilo que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo, un grupo fenilo que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo y similares; R^4 es un grupo alquilo que tiene opcionalmente un substituyente adherido al mismo, un grupo fenilo 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:

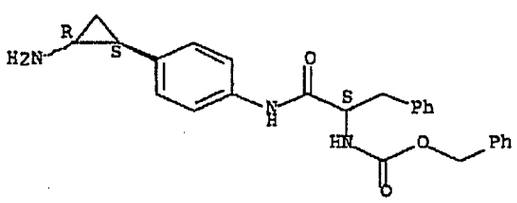


● HCl

(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

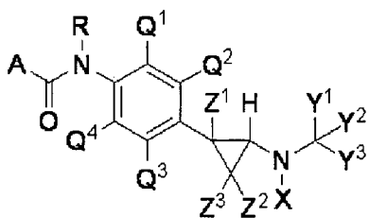
Parkinson y corea de Huntington.

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 grupo 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 de 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_{6-14} 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 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 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 dihidroisoindol 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 uno 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 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.

[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, 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 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_{1-6} 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 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 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], 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 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 1,8-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); piridazinilo (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-ilo; 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} alquil-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 nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo (por ejemplo, 2-tenoilo, 3-tenoilo), furoilo (por ejemplo, 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-carbonilamino 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-trifluoropentilo, 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, isoxazolilo, 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 dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tiofenilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, tetrahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, 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 arom´tico (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 contiene opcionalmente en forma adicional 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. 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} alquenil-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_{6-14} 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 heterocicliltio 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 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 similares. Los ejemplos del "anillo aromático" incluyen 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 oxígeno, y similares.

Los ejemplos preferidos del "heterociclo no aromático" 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 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 imidazotiazolilo,

(14) un grupo tienopiridilo, o

(15) un grupo 1,8-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_{3-8} 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

(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, ciclo-octano),

(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 substituyentes seleccionados de

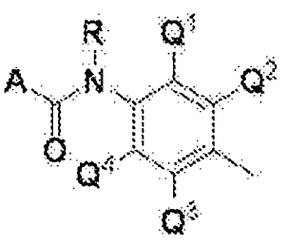
(a) un grupo C_{1-6} alquilo,

(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,

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

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

(d) un grupo C_{6-14} 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_{6-14} 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, lubricantes, enlazadores y desintegrantes en las formulaciones sólidas; y como solventes, agentes de solubilización, agentes de suspensión, agentes de isotonización, agentes de amortiguación, agentes de calmantes, etc. en las formulaciones líquidas. Si se desea, se pueden utilizar aditivos de la formulación, tal como conservadores, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, etc.

A continuación se indican ejemplos preferidos de vehículos:

lactosa, sucrosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, α-almidón, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropil celulosa sustituida de bajo nivel, carboximetilcelulosa de sodio, goma Arábiga, pululan, ácido silícico, anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y aluminato metasilícico de magnesio.

Los ejemplos preferidos de lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

Los ejemplos preferidos de los enlazadores son como se indica a continuación: α-almidón, sucrosa, gelatina, goma Arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sucrosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululan, hidroxipropilcelulosa,

hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos preferidos de los desintegrantes son como se indica a continuación: lactosa, sucrosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, sodio de croscarmelosa, almidón de carboximetilo de sodio, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa substituida de bajo nivel.

Los ejemplos preferidos de los solventes son como se indica: agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Linger, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de 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 compuesto 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 utilizada, 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 contenido del fármaco concomitante 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 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 de 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 VIb, antagonista de vasopresina VIa, 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

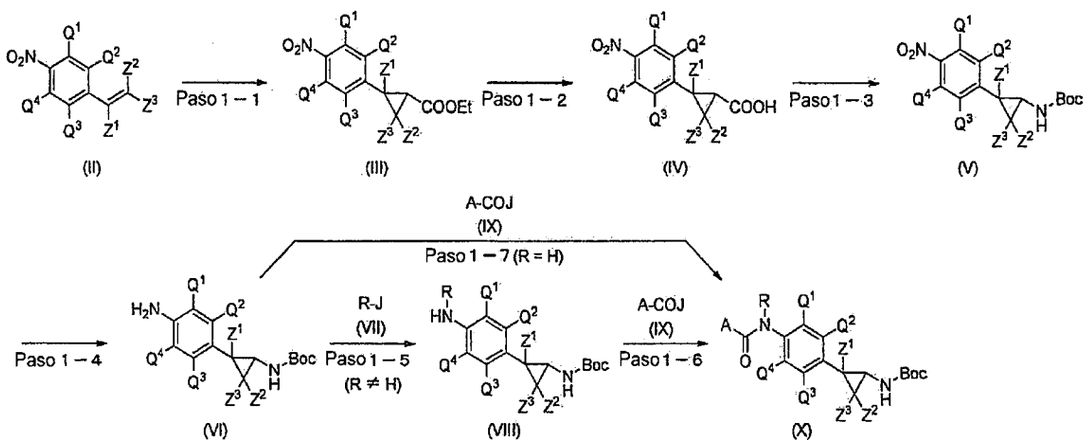
ser utilizados directamente para la siguiente reacción en la forma de una mezcla de reacción o como un producto crudo, se pueden aislar y purificar de una mezcla de reacción de acuerdo con un método convencionalmente conocido, tal como concentraciones, extracción, recristalización, destilado, cromatografía,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

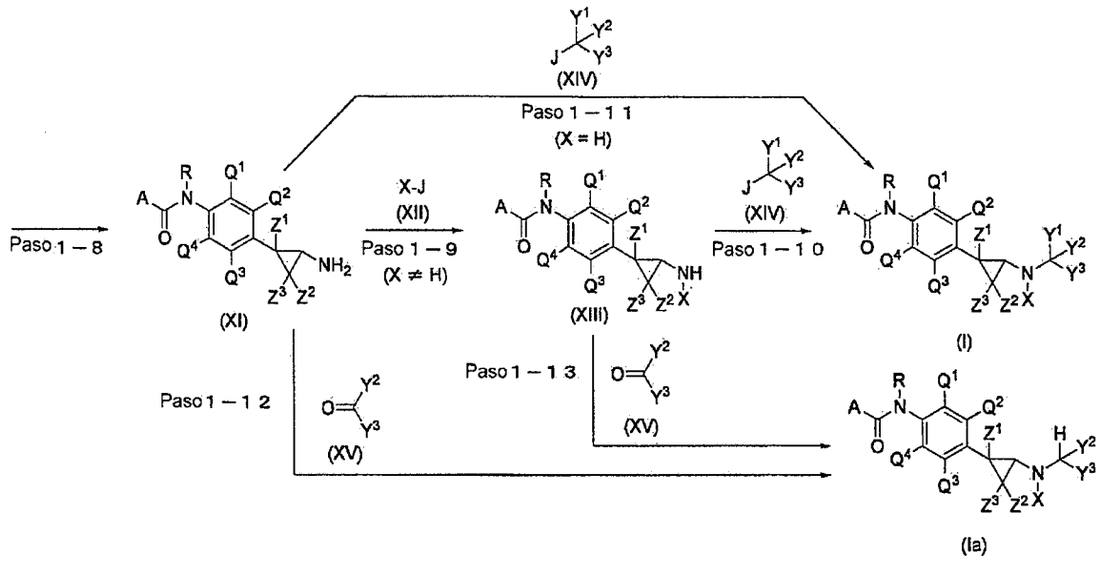
Además, el compuesto obtenido en cada paso se puede utilizar después de resolución óptica a través de un medio conocido tal como cromatografía de columna quirálica, cristalización fraccional óptica, derivado de diastereómero y similares.

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 paso, 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 Publicaciones 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 reacción 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), sulfato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraacetato de dirrodio (II), 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 0.01 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≠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 equivalente 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 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 (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, carbonato 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).

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 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 (XI) se hace reaccionar por adelantado con

el compuesto (XV) en la presencia de un agente de deshidratación (isoprooxido 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

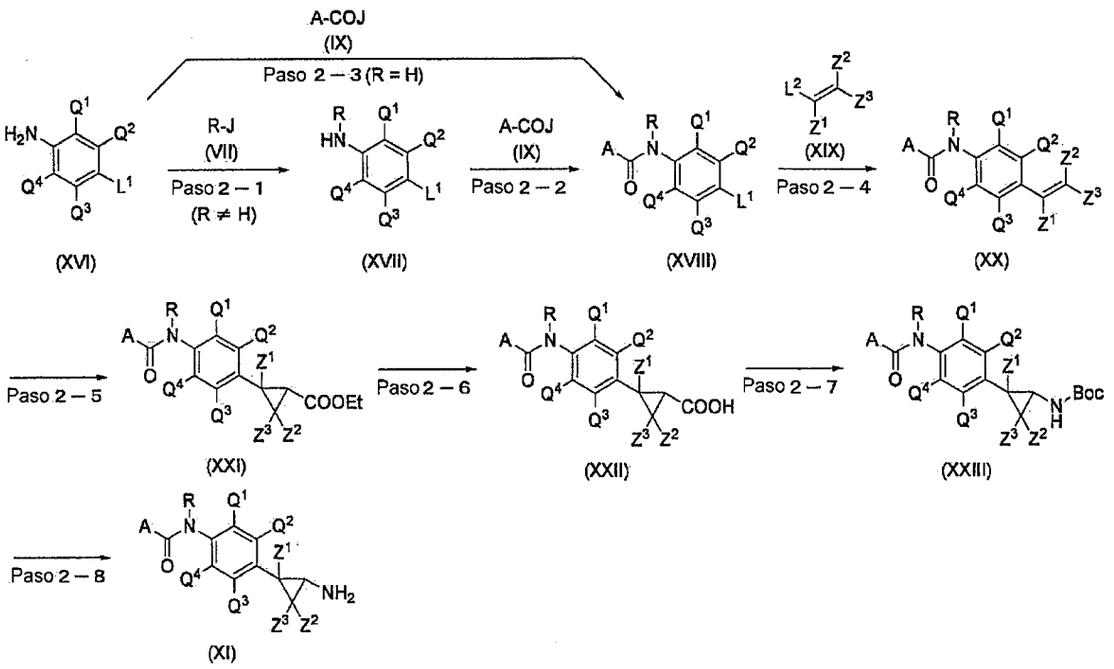
En este Paso, el compuesto (XIII) se hace reaccionar con el compuesto (XV) en la presencia de un agente de reducción para producir el compuesto (Ia).

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 H, 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.

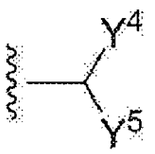
Paso 2 a 8

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.

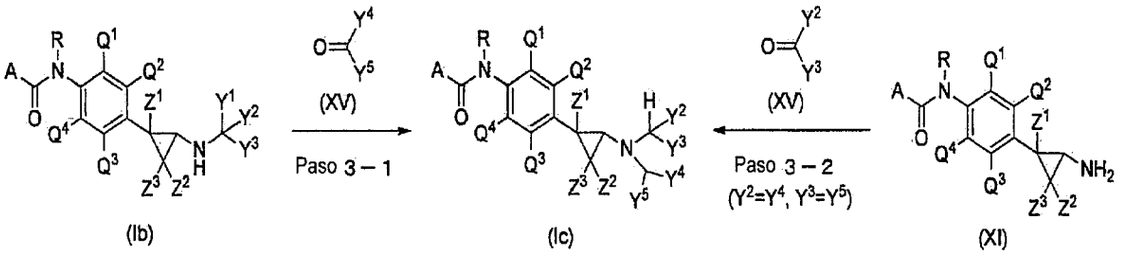
Método de producción 3

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).



(Ib) (Ic) (XI)

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).

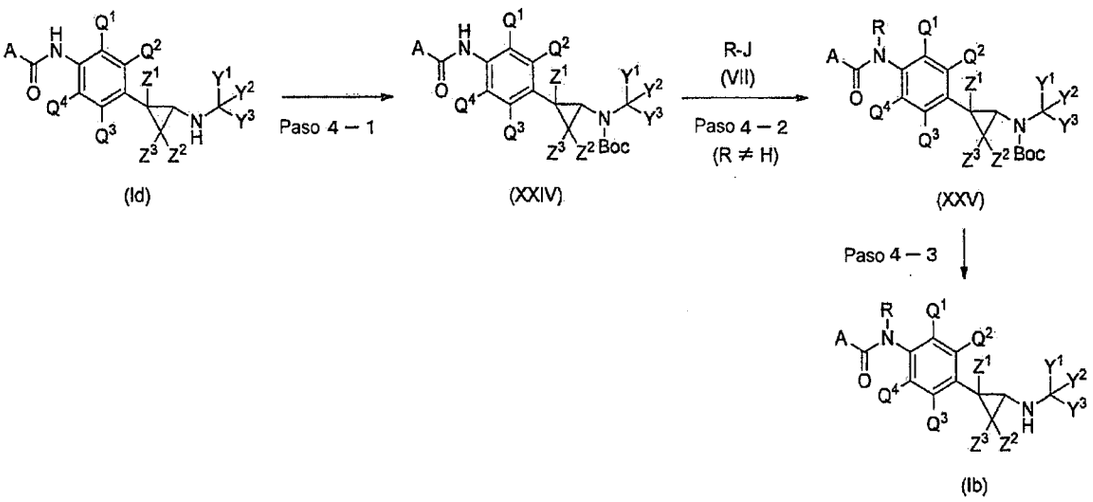
El compuesto (XV) puede ser un producto comercialmente

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).



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.

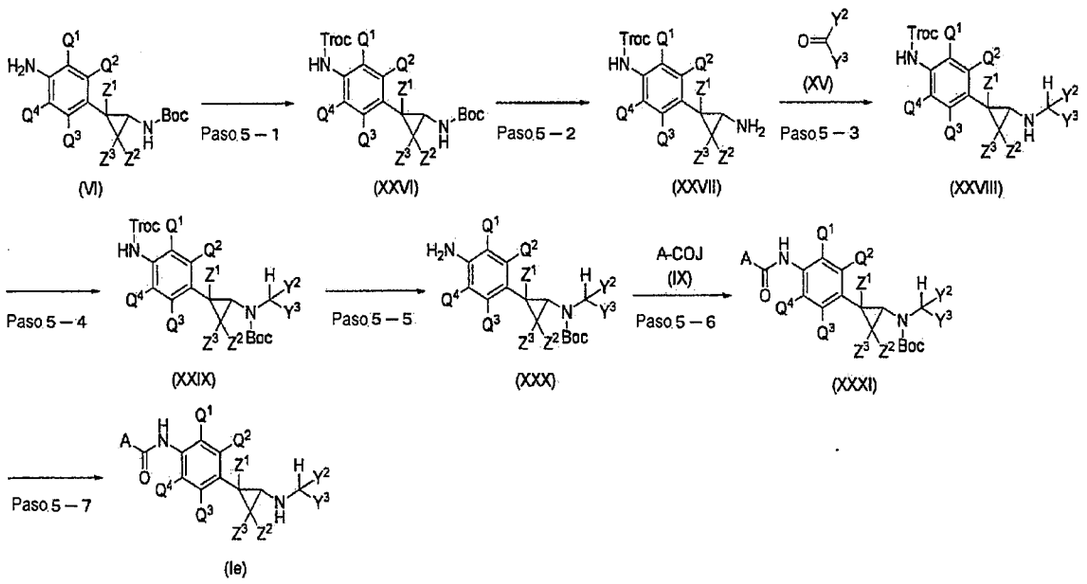
Paso 4 a 3

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 puede 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

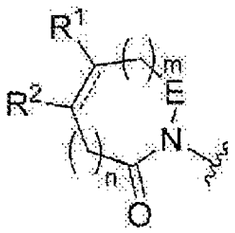
En este Paso, el compuesto (XXXI) se somete a una reacción para la eliminación del grupo ter-butoxicarbonilo para producir el compuesto (Ie).

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

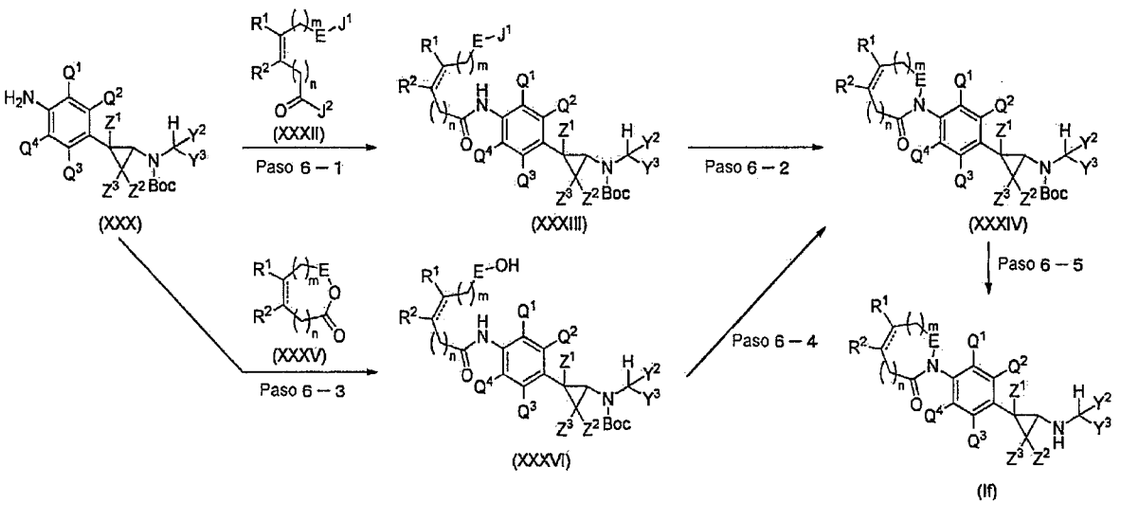
Método de Producción 6

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 ácido 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-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 (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} alquilcarbonilo (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} alquenilo (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 aminopropilsilano. 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).

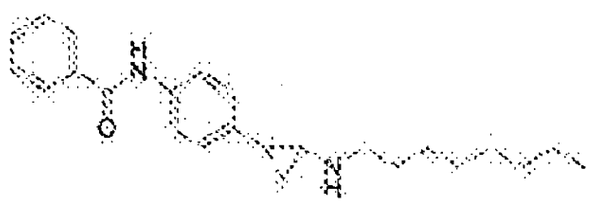
MS (API+): $[M+H]^+$ 343.3.

^{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

N-{4-[trans-2-(octilamino)ciclopropil]fenil}benzamida

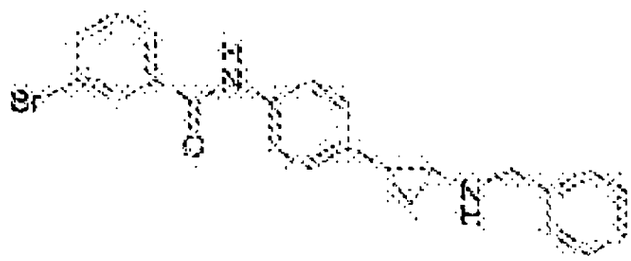


A través de un método similar al Ejemplo 1, el Paso C, se obtuvo el compuesto del título (59.4 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]benzamida (100 mg) y octilaldehído (44.4 mg).

^{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).

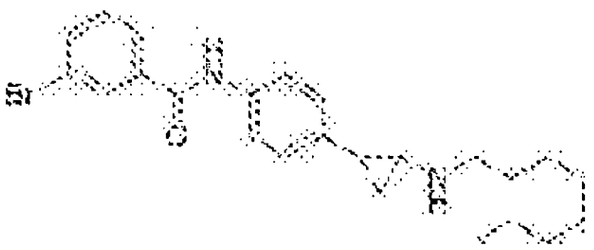
MS (API+): $[M+H]^+$ 421.2.

^{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

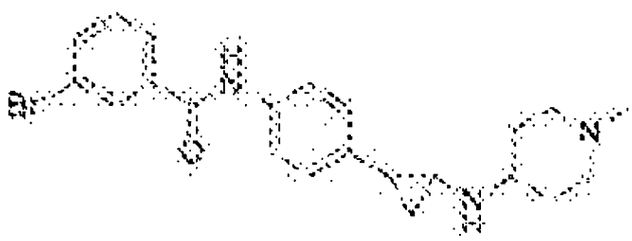


A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-bromobenzamida (80 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron octilaldehído (34 μL) y carbonato de hidrógeno de sodio (27.4 mg). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura 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

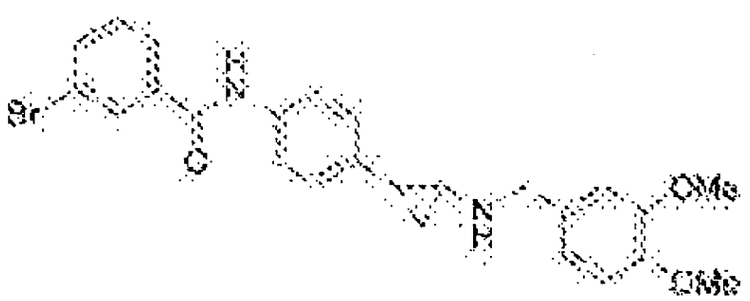
de sílice (acetato de etilo) y se recristalizó (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10.0 mg).

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.

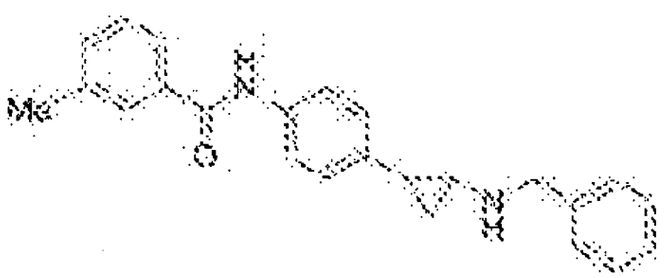
La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) y se recristalizó (acetato de etilo) 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

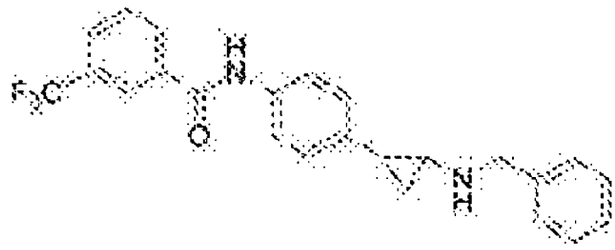
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-metilbenzamida (113 mg) en metanol (3 mL) se le agregaron benzaldehído (38 μL) y carbonato de hidrógeno de sodio (47.0 mg). La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C 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 (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

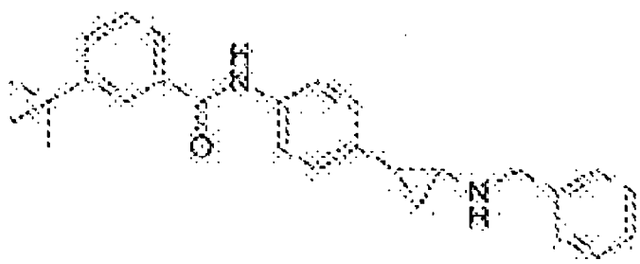
(hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (66.0 mg).

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-butilbenzoico (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).

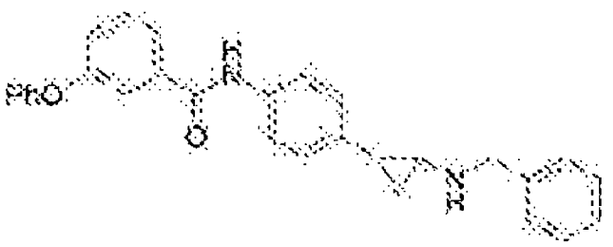
C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-ter-butilbenzamida

A través de un método similar al Ejemplo 1, el Paso 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).

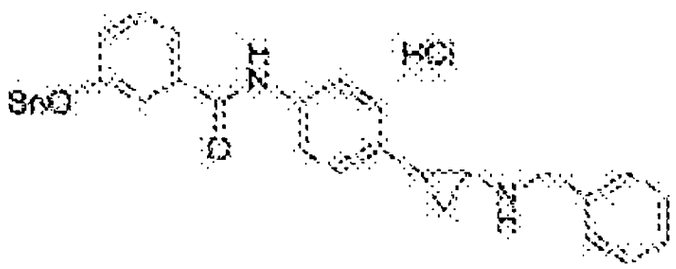
C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-fenoxibenzamida

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 de 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 (164 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), 5 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-

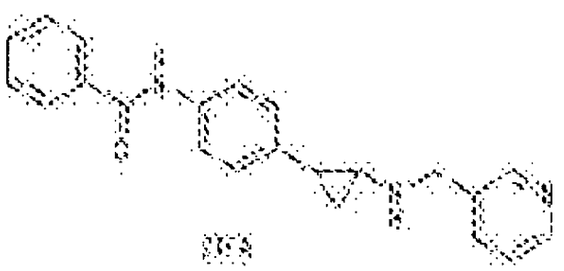
(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(benciloxi)benzamida

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-*20* 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

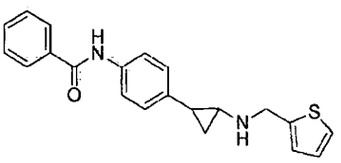
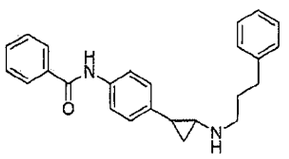
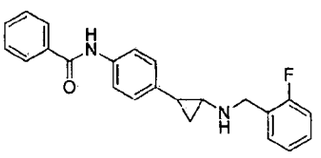
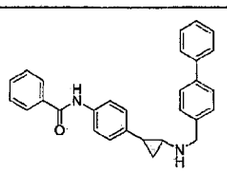
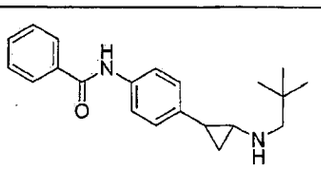
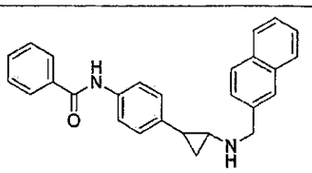
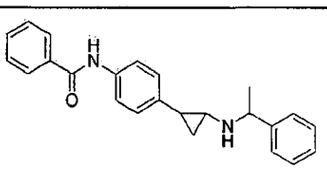
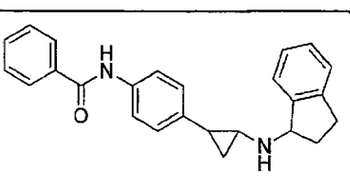
agregó ácido acético (0.1 mL) y una solución de borano de 2-picolina (23 mg) en metanol (0.4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a una temperatura de 60°C, y el solvente se evaporó a través de un aparato de soplado con aire. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (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.

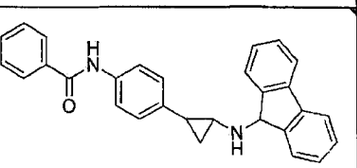
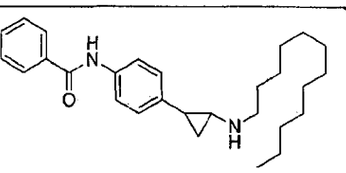
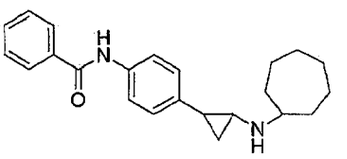
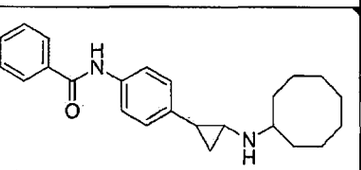
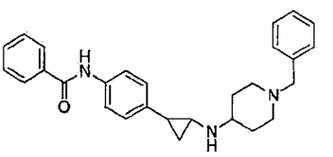
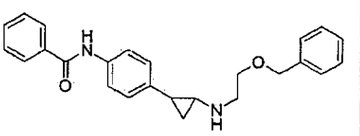
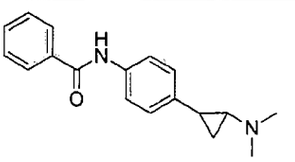
167

[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

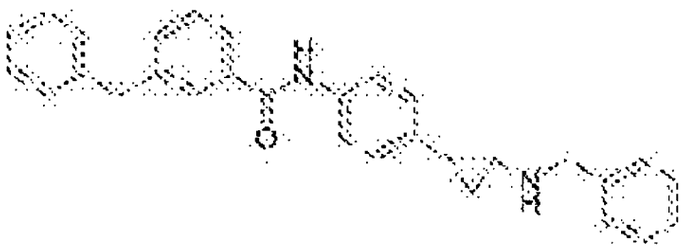
168

[Tabla 1-2]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
21	N-{4-[trans-2-(9H-fluoren-9-ilamino) ciclopropilo]fenil}-benzamida		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-(ciclooctil-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-(dimetilamino)-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

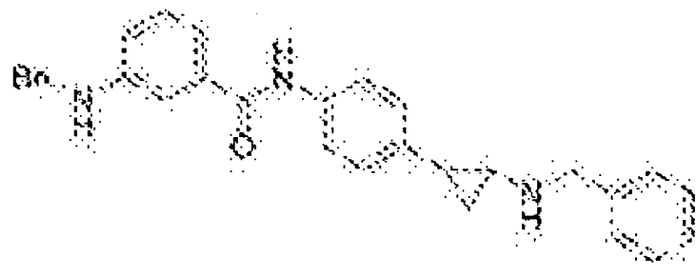
(hexano/acetato de etilo) y se cristalizó (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (29.7 mg).

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

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), 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).

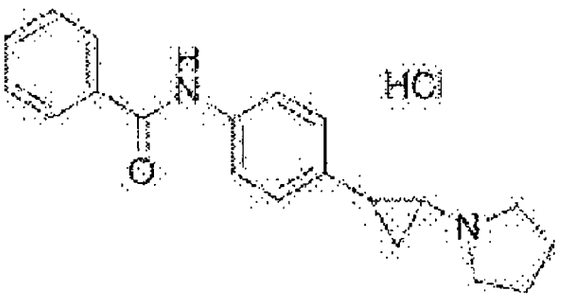
E) 3-(bencilamino)-N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}benzamida

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

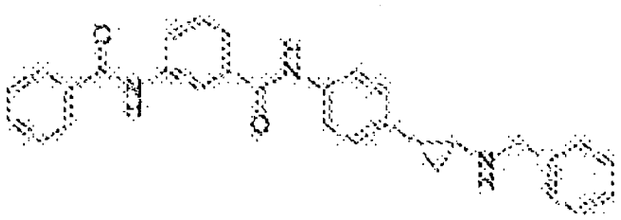
compuesto del título (9.8 mg).

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

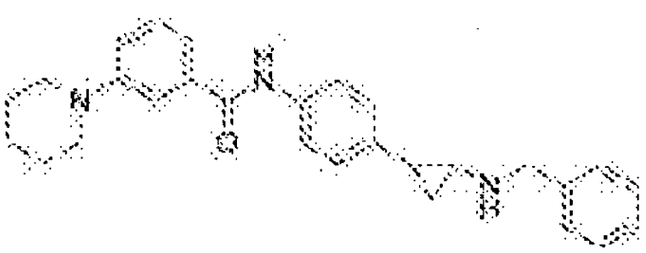
carbonato hidrógeno de sodio (26.4 mg) . La mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C y se agregó borohidruro de sodio (11.9 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto 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 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

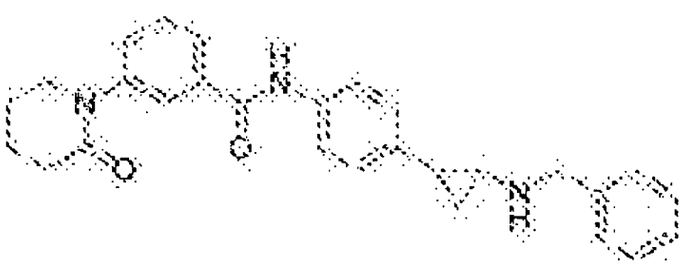
A una solución de diclorhidrato N-{4-[trans-2-aminociclopropil]fenil}-3-(piperidin-1-il)benzamida (64.2 mg) en metanol (2 mL) se le agregaron benzaldehído (16 µL) y carbonato de hidrógeno de sodio (19.8 mg). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, y se enfrió con hielo 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.

^1H 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



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 el 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 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

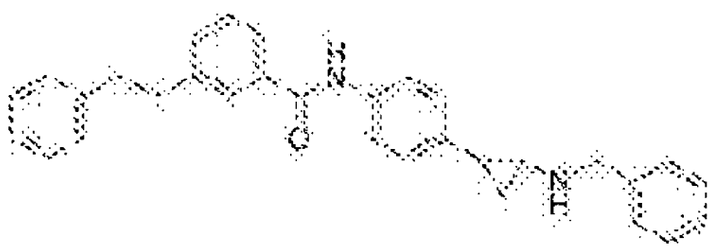
residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10.9 mg).

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 un 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).

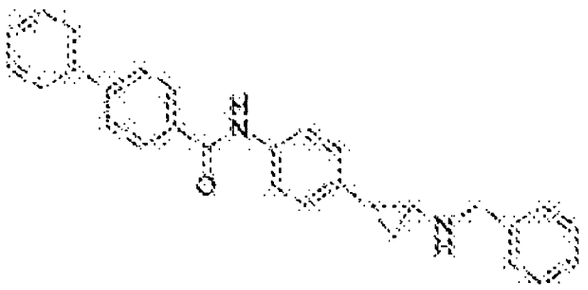
C) N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}-3-(2-feniletil) benzamida

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).

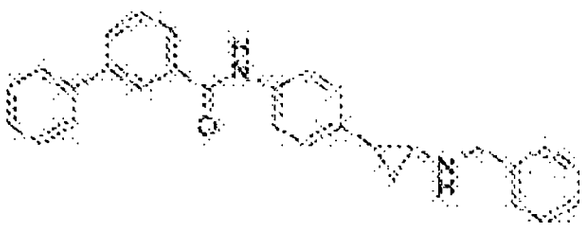
MS (API+): $[M+H]^+$ 419.2.

^{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 compuesto del título (154 mg). MS (API+): $[M-^{t}Bu+2H]^{+}$ 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).

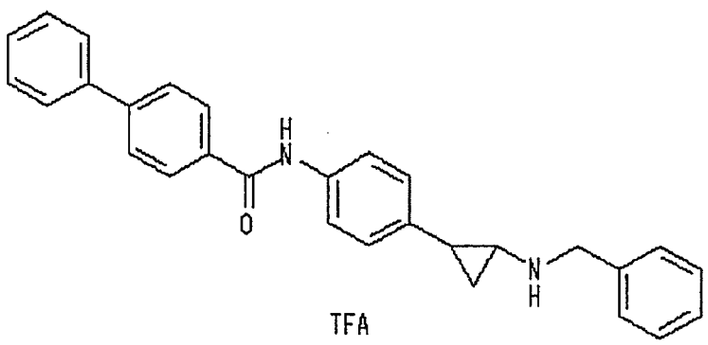
MS (API+): $[M+CH_3CN+H]^+$ 460.4.

^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).

Ejemplo 37

Trifluoroacetato de N-{4-[trans-2-(bencilamino)ciclopropil]fenil}bifenil-4-carboxamida

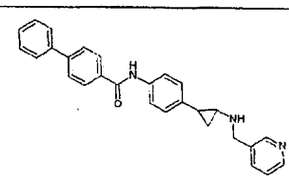
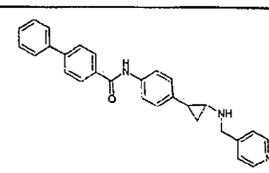
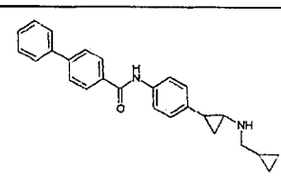
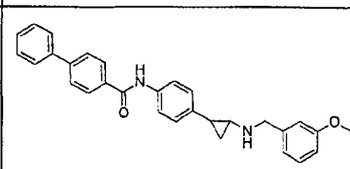
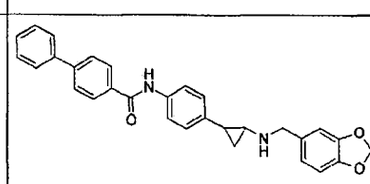
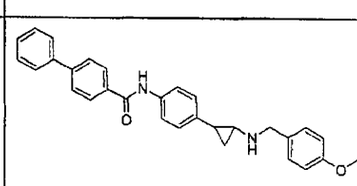
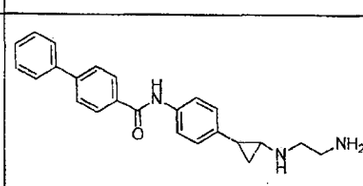
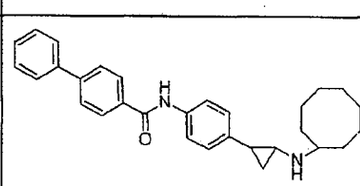


TFA

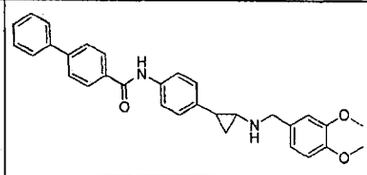
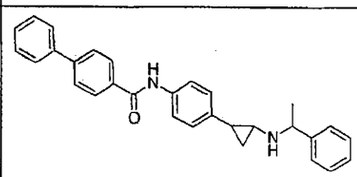
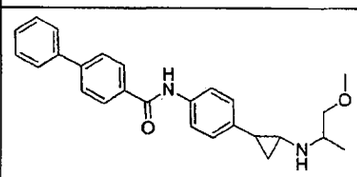
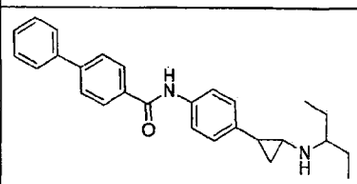
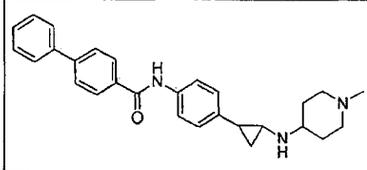
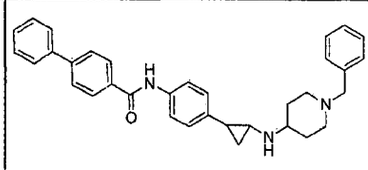
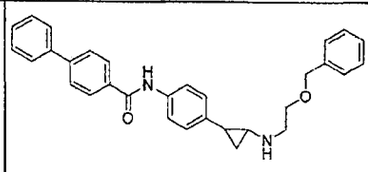
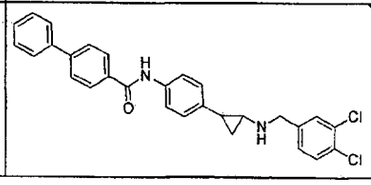
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (26 mg) y benzaldehído (10 mg) en metanol (1 mL) se le agregó ácido acético (0.1 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 45°C durante 1 hora y se le agregó borano de 2-picolina (17 mg). La mezcla se agitó 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.

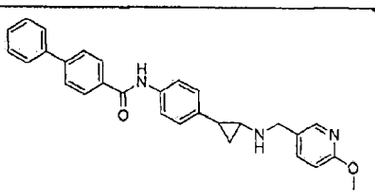
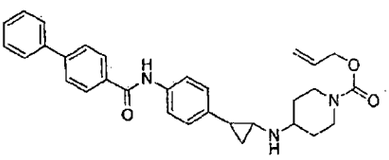
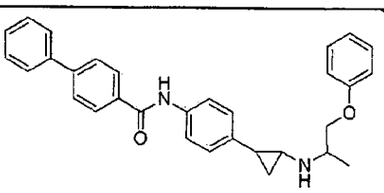
[Tabla 1-3]

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
41	N-(4-{trans-2-[(3-metoxibencil)-amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	449.3
42	N-(4-trans-2-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-ciclopropil}-fenil)bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	463.3
43	N-(4-{trans-2-[(4-metoxibencil)-amino]ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	449.3
44	N-(4-{trans-2-[(2-aminoetil)-amino]ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		2CF3COOH	372.3
45	N-{4-[trans-2-(ciclooctil-amino)ciclopropil]fenil}-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	439.3

[Tabla 1-4]

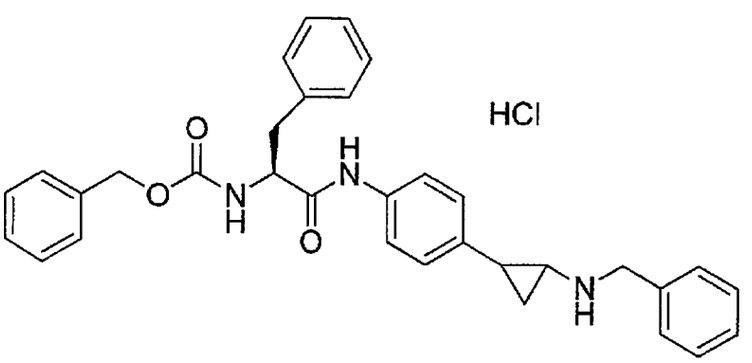
No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
46	N-(4-{trans-2-[(3,4-dimetoxi-bencil)amino]ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	479.3
47	N-(4-{trans-2-[(1-feniletil)amino]-ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	433.3
48	N-(4-{trans-2-[(2-metoxi-1-metil-etil) amino]ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		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
51	N-(4-{trans-2-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		2CF3COOH	502.4
52	N-{4-[trans-2-{[2-(benciloxi)etil]-amino}ciclopropilo]-fenil}bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	463.3
53	N-(4-{trans-2-[(3,4-dicloro-bencil)amino] -ciclopropil}fenil)-bifenil-4-carboxamida		CF3COOH	487.3

[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



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

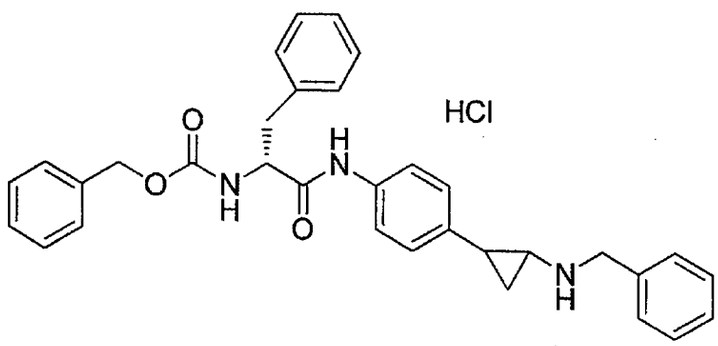
del título (82.3 mg).

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 residuo, 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 clórico al 10% (1.00 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (84.6 mg).

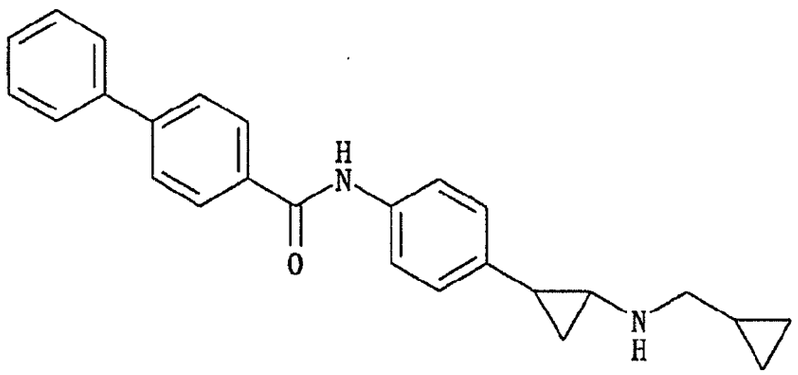
MS (API+): $[M+H]^+$ 520.4.

^{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)amino]ciclopropil}fenil)bifenil-4-carboxamida



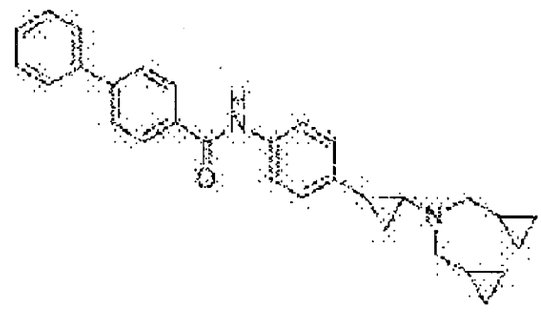
Una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (2.2 g) en metanol (75 mL)/THF (75 mL) se enfrió con hielo, y se le agregaron ciclopropanocarbaldehído (549 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (1.01 g) se le agregaron. La mezcla se agitó a una temperatura de 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)fenil]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

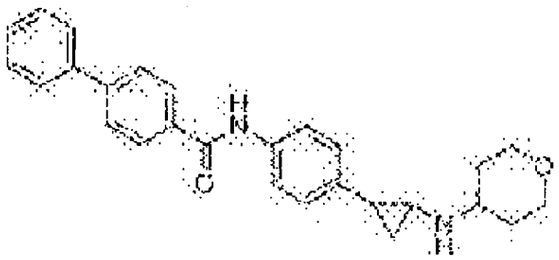
ciclopropanocarbaldehído (0.010 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se agregó ciclopropanocarbaldehído (0.008 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se le agregaron agua y acetato de etilo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo 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



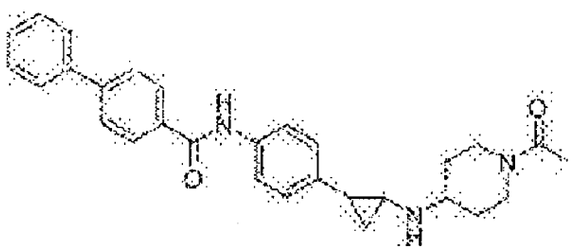
A través de un método similar al Ejemplo 59, se obtuvo el compuesto del título (39 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (120 mg) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (32.9 mg).

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-

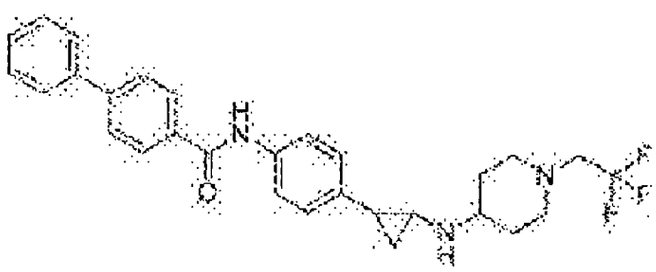
(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (120 mg) y 1-acetilpiperidin-4-ona (46.4 mg).

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



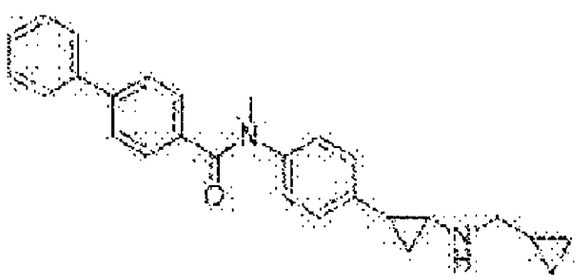
A través de un método similar al Ejemplo 59, se obtuvo el compuesto del título (23 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]bifenil-4-carboxamida (164 mg) y 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ona (91 mg).

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

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+): $[M-tBu+2H]^+$ 441.3.

B) Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-N-metilbifenil-4-carboxamida

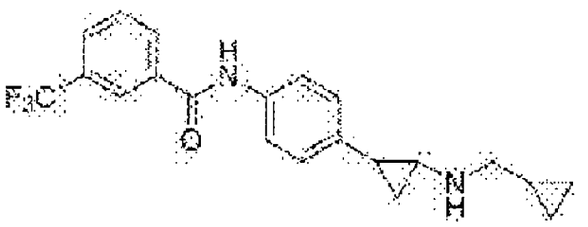
A una solución de (trans-2-{4-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]fenil}ciclopropil)(ciclopropilmetil) carbamato de ter-butilo (248 mg) en THF (5 mL) se le agregó metanol de ácido hidroclórico al 10% (20 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El 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 de metanol de ácido hidroclórico al 10%, y el solvente se

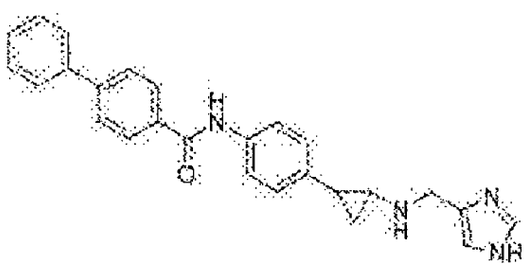
evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (79 mg).

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-[(IH-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).

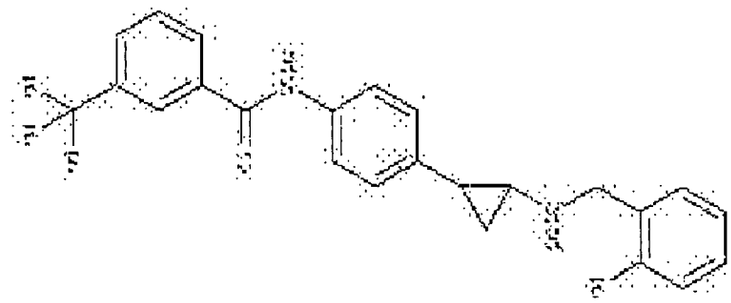
MS (API+): $[M+H]^+$ 409.0.

^{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)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



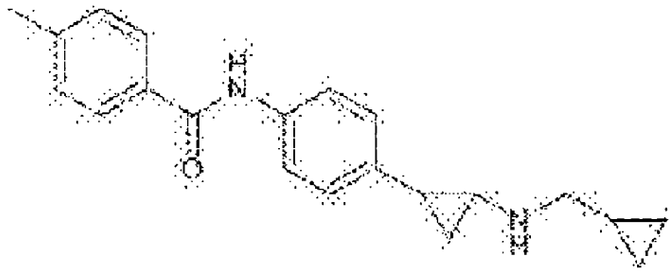
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (90 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (120 mg) y 2-fluorobenzaldehído (54.3 mg).

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-[(ciclopropilmetil)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)ciclopropil]carbamato de ter-butilo (16.8 g) descrita 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

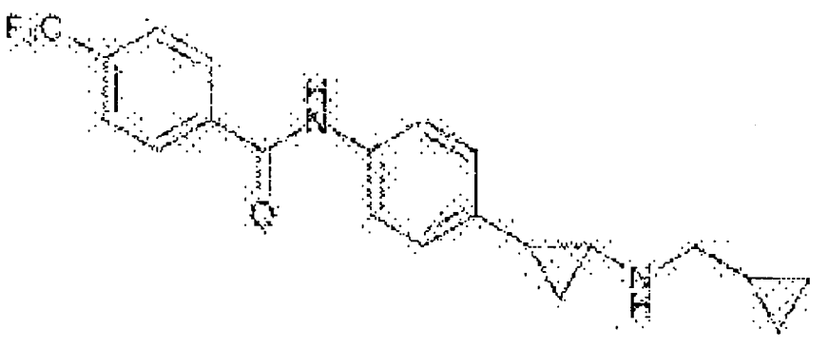
Se disolvió (ciclopropilmetil)(trans-2-{4-[(4-metilbenzoil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo (104.3 mg) en una solución de ácido haidroclórico/éter ciclopentilo metílico 4N (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. 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



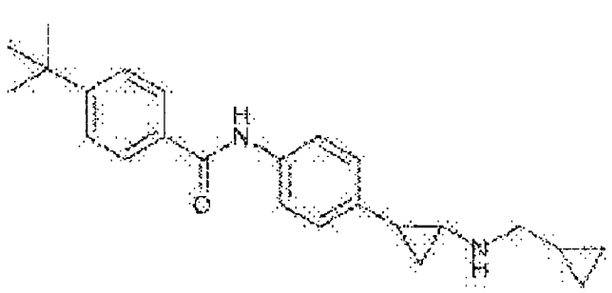
A través de un método similar al Ejemplo 68, Pasos E y F, se obtuvo el compuesto del título (65.9 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (73.0 mg) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (43.0 µL).

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



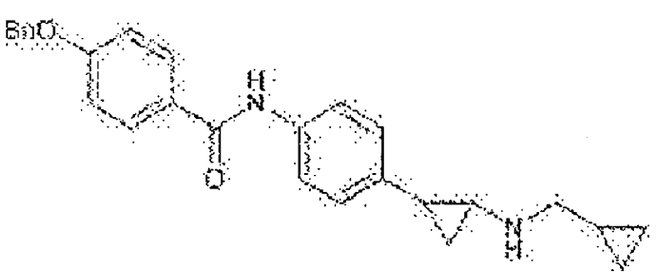
A través de un método similar al Ejemplo 68, Pasos E y F, se obtuvo el compuesto del título (67.6 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (71.3 mg) y cloruro de 4-ter-butilbenzoilo (55.3 µL).

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-[(ciclopropilmetil)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 ter-butilo (70.9 mg) y cloruro de 4-(benciloxi)benzoilo (69.4 mg).

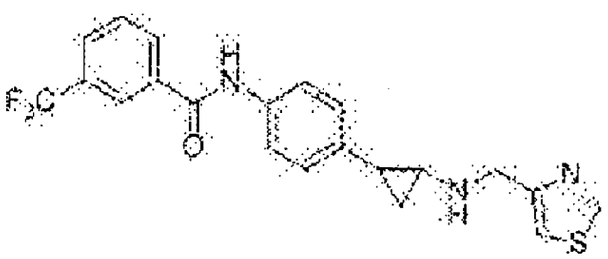
MS (API+): $[M+H]^+$ 413.3.

^{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-í(1,3-tiazol-4-ilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



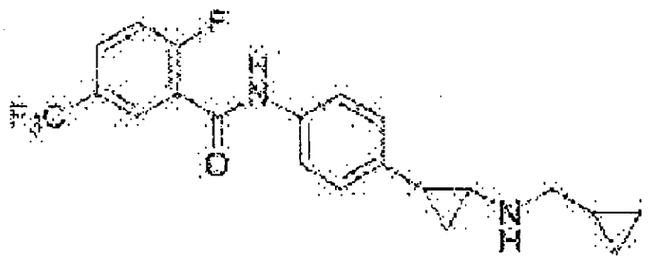
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (40 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) y 1,3-tiazol-4-carbaldehído (33 mg).

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.

^1H 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

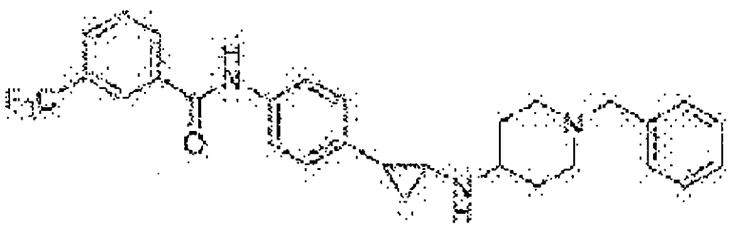
Una solución de (ciclopropilmetil)[trans-2-(4-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]aminoJfenil)-ciclopropil]carbamato ter-butilo (110 mg) en THF (1 mL) se enfrió con hielo, y se le agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (15 *30* mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se evaporó bajo presión reducida. 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



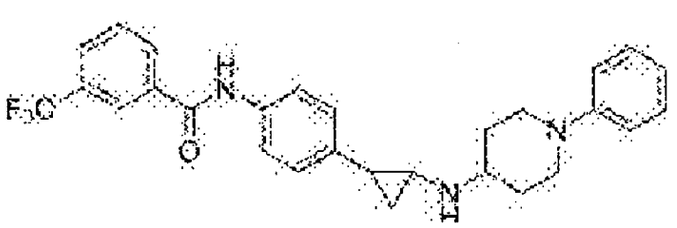
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (65 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) y 1-bencilpiperidin-4-ona (55.2 mg).

MS (API+) : $[M+H]^+$ 494.2.

^1H 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

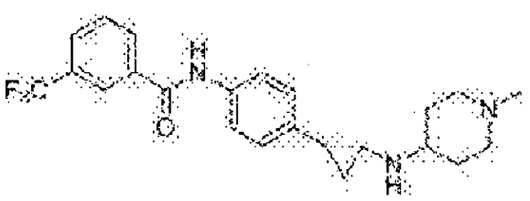
mg) y 1-fenilpiperidin-4-ona (51.1 mg).

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

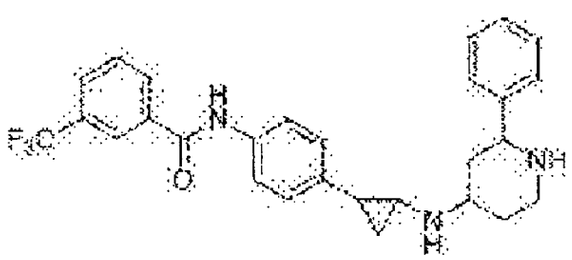
saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, acetato de etilo/metanol). Se agregó una solución de metanol de ácido hidroclórico al 10% y el solvente 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



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+): $[M\text{-}Boc+H]^+$ 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

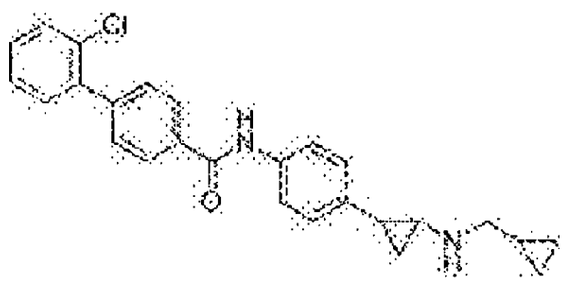
residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (24 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 480.1.

^{1}H 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

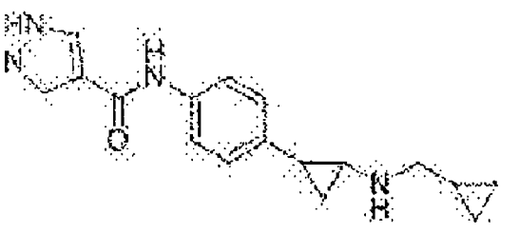
Se disolvió [trans-2-(4-{[(2'-clorobifenil-4-il)carbonil]amino}fenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)-carbamato de ter-butilo (115 mg) en THF (0.5 mL), y la mezcla se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (5 mL), y la mezcla se 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+): $[M+H]^+$ 417.0.

^1H 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-etil-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

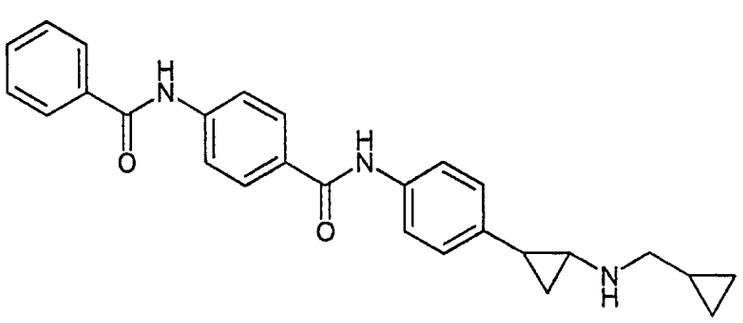
Se disolvió (ciclopropilmetil)(trans-2-{4-[(1H-pirazol-4-ilcarbonil)amino]fenil}ciclopropil)carbamato de ter-butilo (72 mg) en THF (0.5 mL), y la mezcla se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (4.5 mL), y la mezcla se agitó 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]-

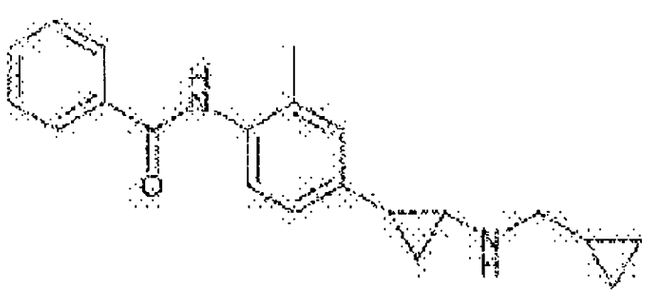
(ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (98.0 mg) en una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico 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).

^{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 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. 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]ciclopropil}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 de 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

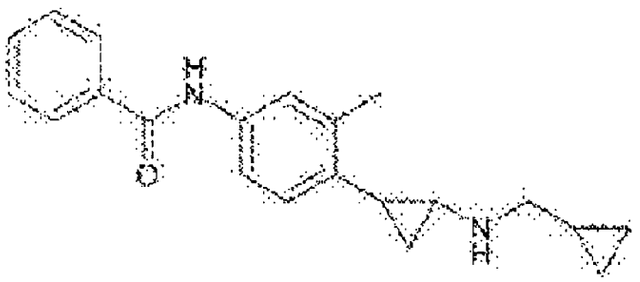
agregó borohidruro de sodio (22.51 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se vertió en una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato 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



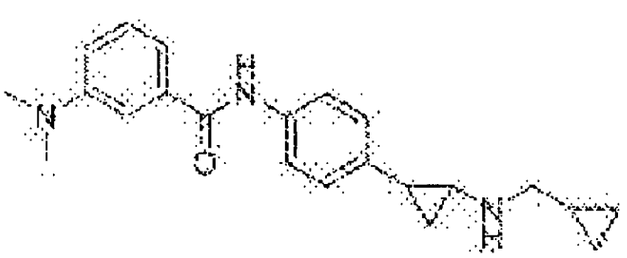
A través de un método similar al Ejemplo 81, se obtuvo el compuesto del título (50.1 mg) a partir de 4-bromo-3-metilanilina (3.55 g).

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



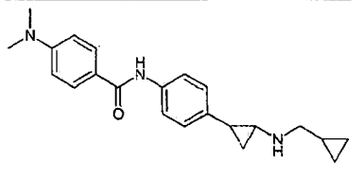
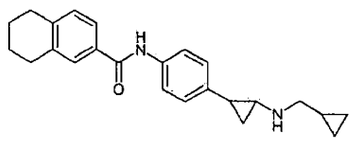
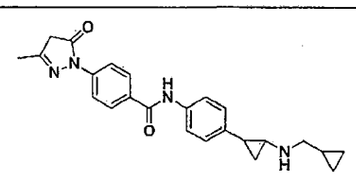
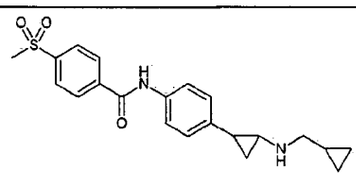
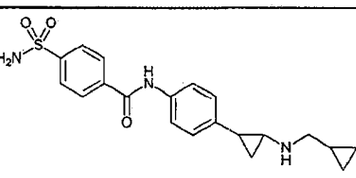
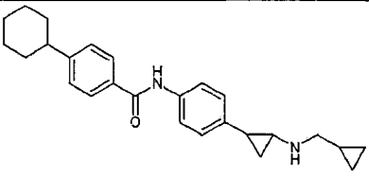
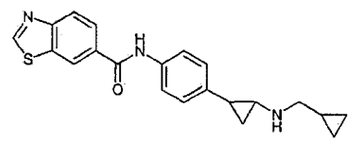
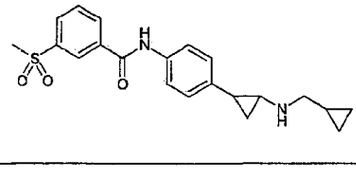
A [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo

(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 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).

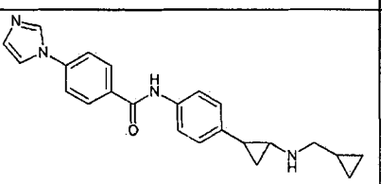
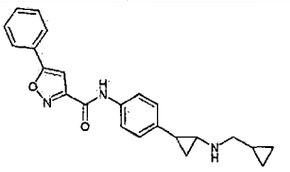
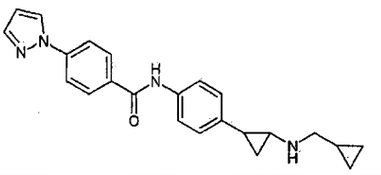
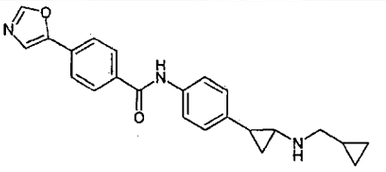
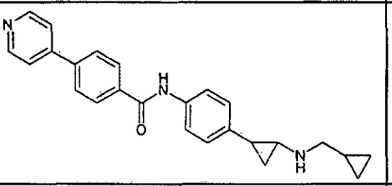
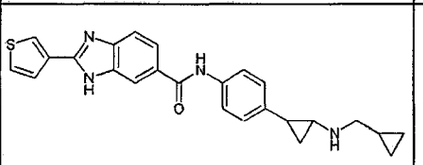
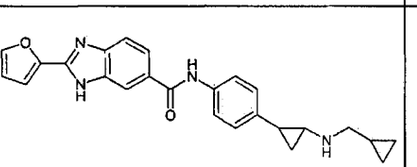
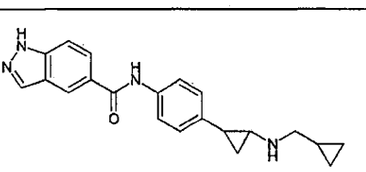
MS (API+): $[M+H]^+$ 350.1.

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.

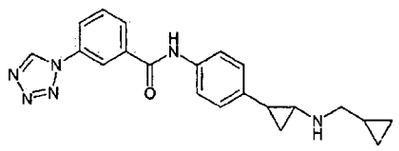
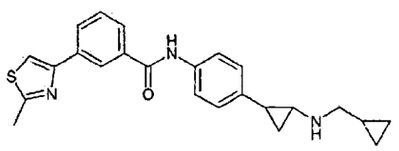
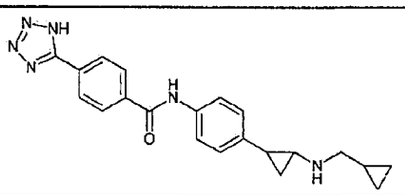
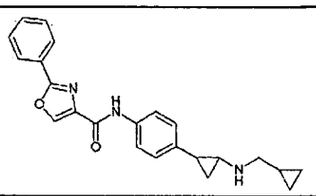
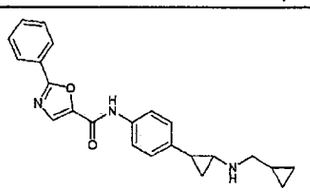
[Tabla 1-6]

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
90	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida		CF3COOH	364.0
91	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-3-(metilsulfonil)-benzamida		CF3COOH	385.0

[Tabla 1-7]

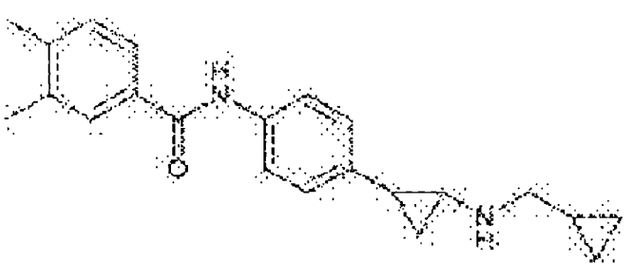
No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
92	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-4-(1H-imidazol-1-il) benzamida		2CF3COOH	373.0
93	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-5-fenil-1,2-oxazol-3-carboxamida		CF3COOH	374.0
94	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-4-(1H-pirazol-1-il) 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)-IH-indazole-5-carboxamida		2CF3COOH	347.0

[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-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benzamida		CF3COOH	404.1
102	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-il)benzamida		CF3COOH	375.0
103	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF3COOH	374.0
104	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)-amino]ciclopropil}-fenil)-2-fenil-1,3-oxazole-5-carboxamida		CF3COOH	374.0

Ejemplo 105

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amina]cicllopropil}fenil)-3,4-dimetilbenzamida



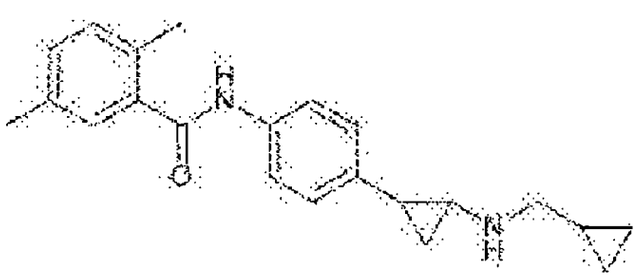
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (54.7 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (94.0 mg) y ácido 3,4-dimetilbenzoico (56.0 mg).

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).

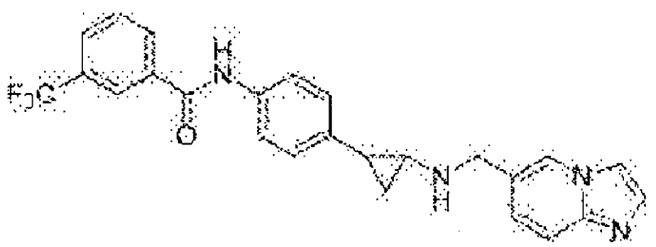
MS (API+) : $[M+H]^+$ 335.3.

^{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



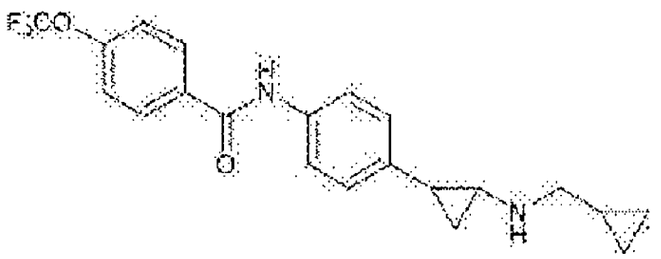
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (33 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) e imidazo[1,2-a]piridina-6-carbaldehído (42.6 mg).

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



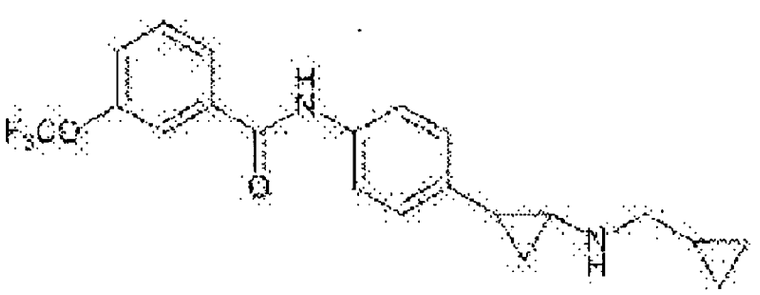
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (55.7 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (87.2 mg) *25* y ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (71.3 mg).

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



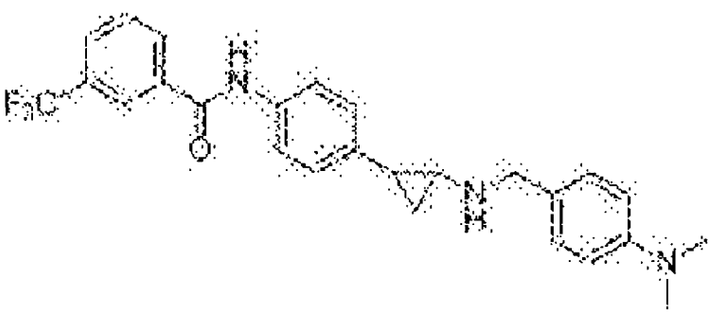
A través de un método similar al Ejemplo 80, el compuesto del título (82.8 mg) a partir de [trans-2-(4-15 aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (88.4 mg) y ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico (72.3 mg).

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



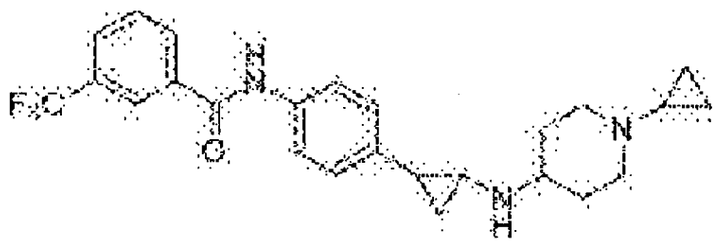
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (30 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) y 4-(dimetilamino)benzaldehído (43.5 mg).

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



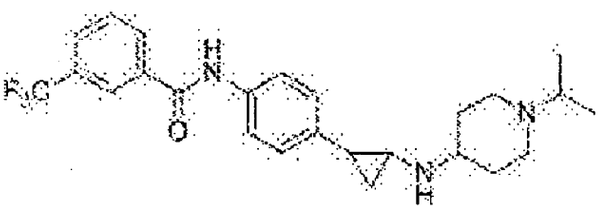
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (50 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (60 mg) y 1-ciclopropilpiperidin-4-ona (30.4 mg).

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



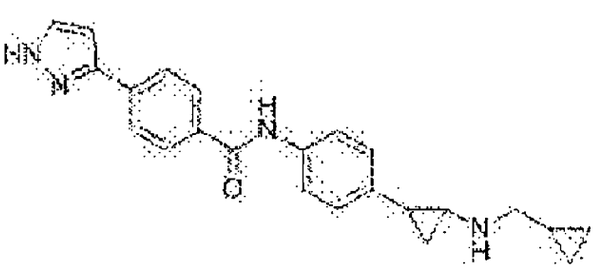
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (51 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil) benzamida (60 mg) y 1-isopropilpiperidin-4-ona (30.9 mg).

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



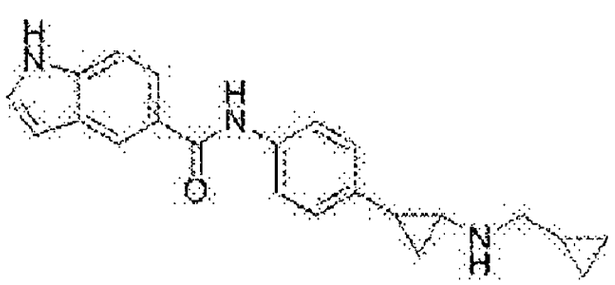
A través de un método similar al Ejemplo 79, se obtuvo el compuesto del título (78 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato (100 mg) y ácido 4-(1H-pirazol-3-il)benzoico de ter-butilo (93 mg).

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



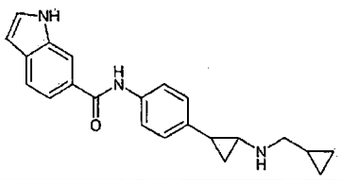
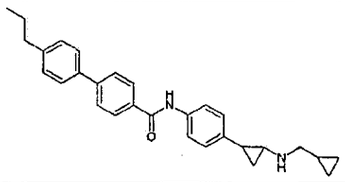
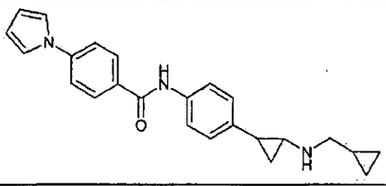
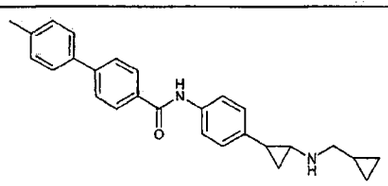
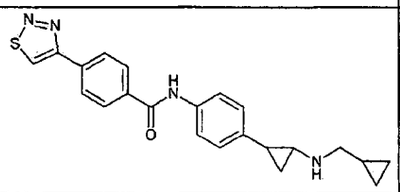
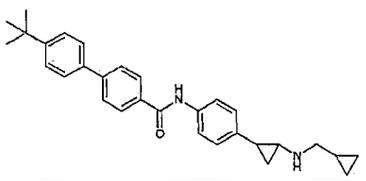
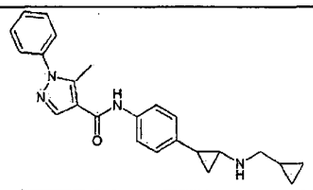
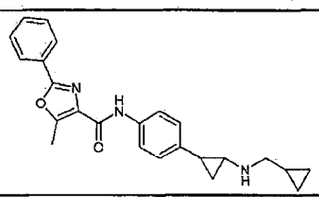
A [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (30 mg) se le agregaron una solución de ácido indol-5-carboxílico (32 mg) en DMF (1 mL), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (28.8 mg) y 1-

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).

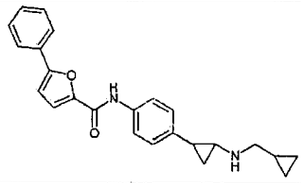
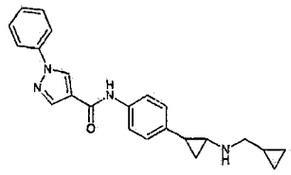
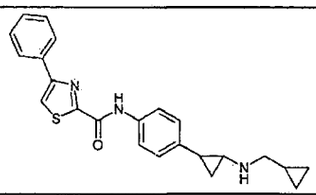
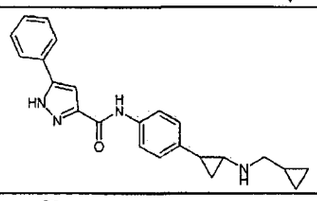
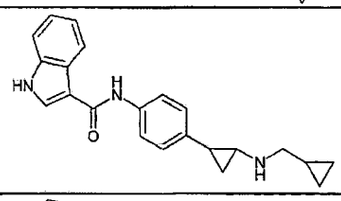
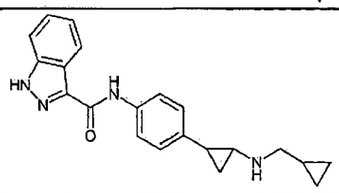
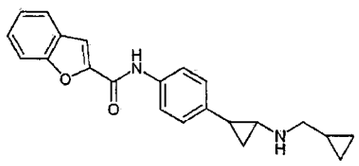
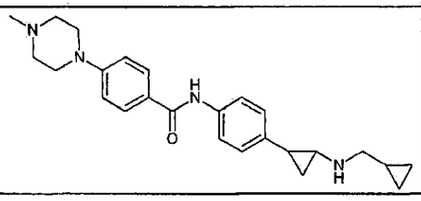
MS (API+): $[M+H]^+$ 345.9.

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 muestra los valores medidos.

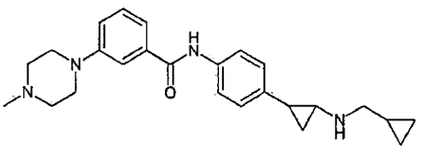
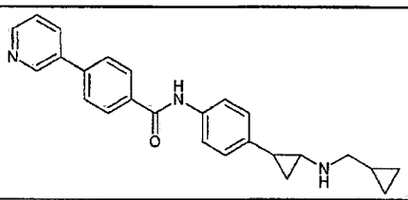
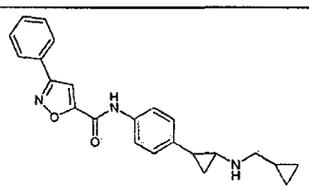
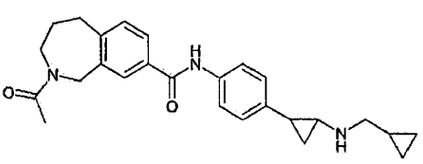
[Tabla 1-9]

No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
115	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-1H-indol-6-carboxamida		CF3COOH	345.9
116	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-4'-propilbifenil-4-carboxamida		CF3COOH	425.1
117	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida		2CF3COOH	372.0
118	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-'4-metilbifenil-4-carboxamida		CF3COOH	397.1
119	N-(4-{.trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-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]ciclopropil}-fenil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida		2CF3COOH	387.0
122	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}-fenil)-5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF3COOH	388.0

[Tabla 1-10]

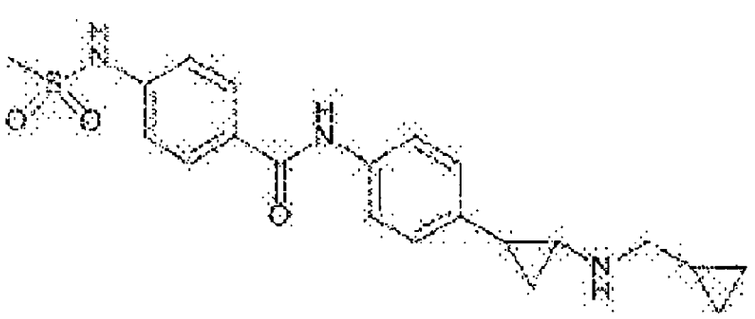
No. de Ej.	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
123	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-5-fenil-2-furamida		CF3COOH	372.9
124	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida		2CF3COOH	373.0
125	N-(4-{trans-2-[(ciclopropil-metil)amino]ciclo-propil}fenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2-carboxamida		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
132	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]-ciclopropil}-fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida		2CF3COOH	384.0
133	N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]-ciclopropil}-fenil)-3-fenil-1,2-oxazol-5-carboxamida		CF3COOH	373.9
134	2-acetil-N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]-ciclopropil}-fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-8-carboxamida.		CF3COOH	418.1

Ejemplo 135

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-4-[(metilsulfonil)amino]benzamida



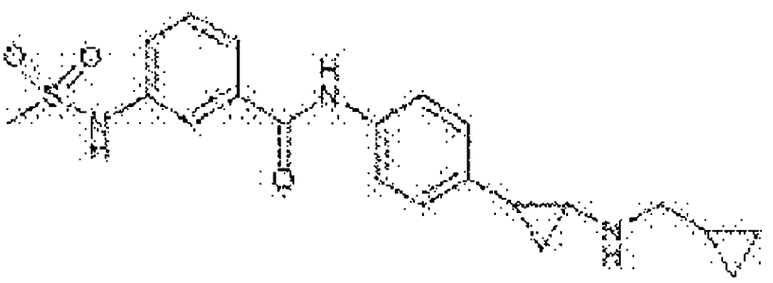
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (81.1 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (96.9 mg) y ácido 4-(metanosulfonamido)benzoico (83 mg).

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



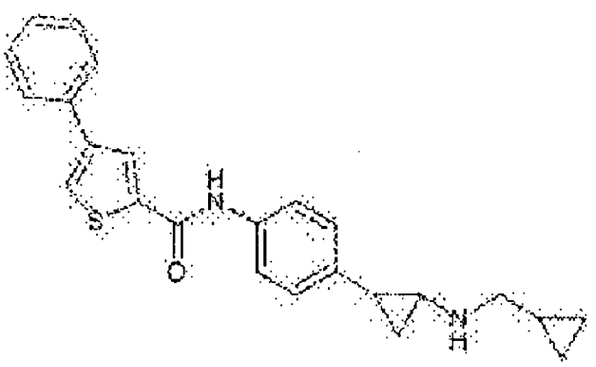
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (75.4 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato ter-butilo (95.3 mg) y ácido 3-(metanosulfonamido)benzoico (81 mg).

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), 9.98 (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).

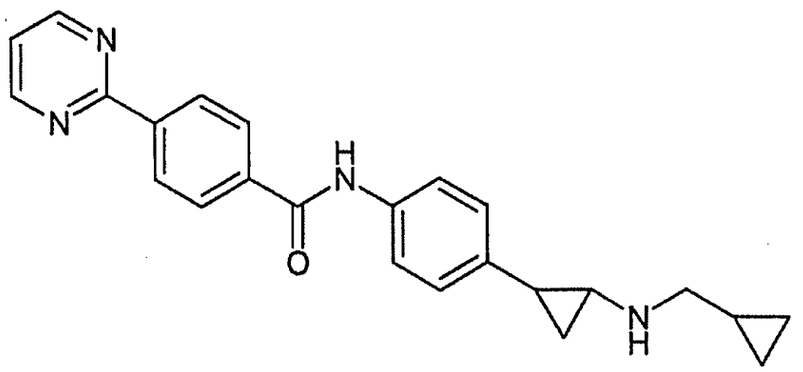
MS (API+): $[M+H]^+$ 389.2.

^{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).

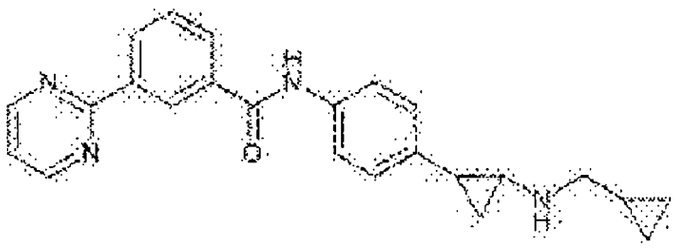
MS (API+): $[M+H]^+$ 385.1.

^{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)amino]ciclopropil}fenil)-3-(pirimidin-2-

il)benzamida



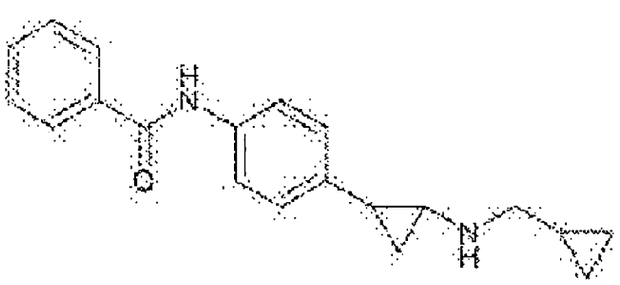
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (38.9 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (93.0 mg) y ácido 3-(pirimidin-2-il)benzoico (73.9 mg).

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



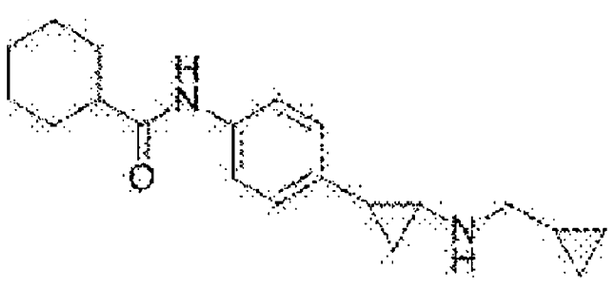
A través de un método similar al Ejemplo 68, Pasos E y F, se obtuvo el compuesto del título (79.3 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (91.8 mg) y cloruro de benzoilo (42.3 µL).

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).

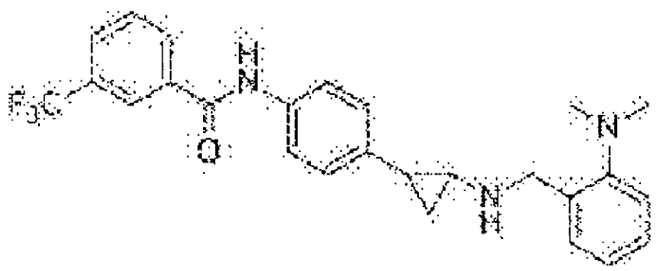
MS (API+): $[M4-H]^+$ 313.1.

^{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



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).

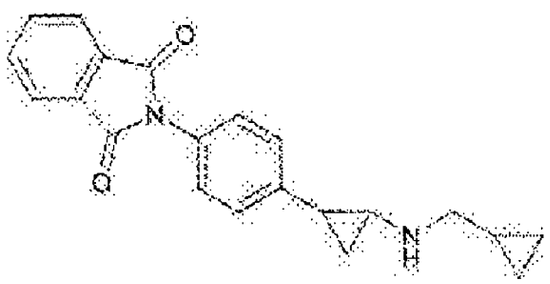
MS (API+): $[M+H]^+$ 454.0.

^{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 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

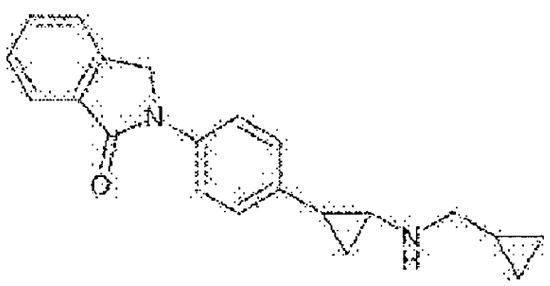
Se disolvió (ciclopropilmetil){trans-2-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo (252.7 mg) en una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión 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 = 5 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

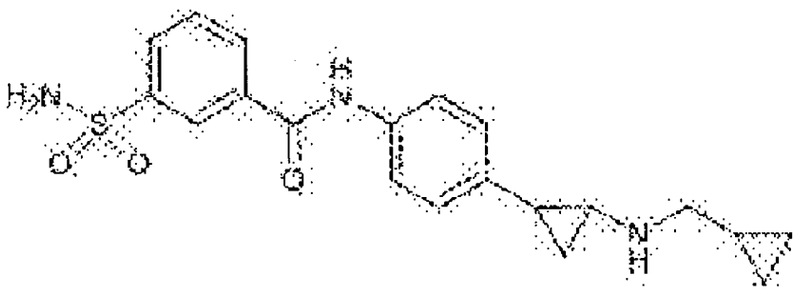
Se disolvió (ciclopropilmetil){trans-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]ciclopropil}carbamato de ter-butilo (123.7 mg) en una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (1.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión 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.

^1H 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, dd, 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

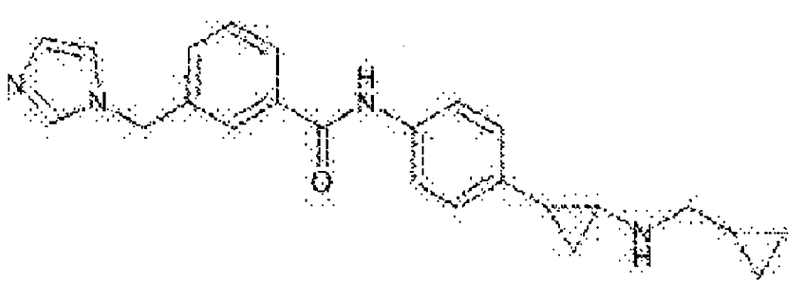
durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (69.5 mg).

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



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).

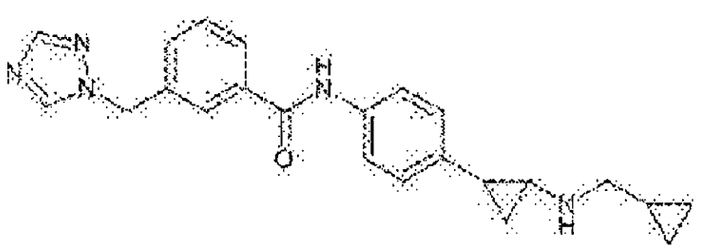
MS (API+): $[M+H]^+$ 387.4.

^{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-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzamida



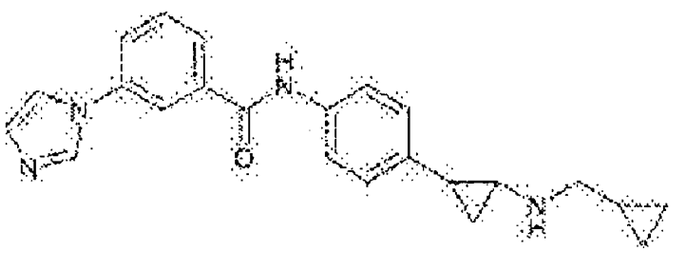
A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título (15.3 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (76.6 mg) y ácido 3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzoico (61.8 mg).

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



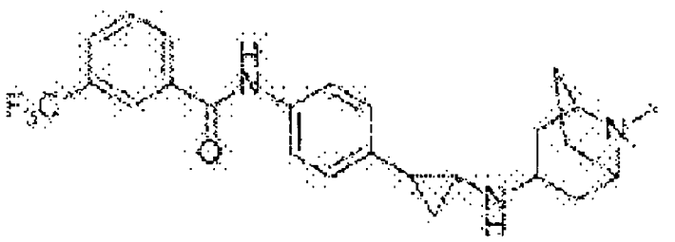
A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título (48.2 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (77.3 mg) y ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzoico (48.1 mg).

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



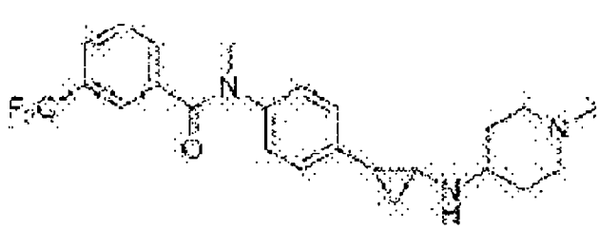
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (50 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (100 mg) y 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona (50.7 mg).

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-

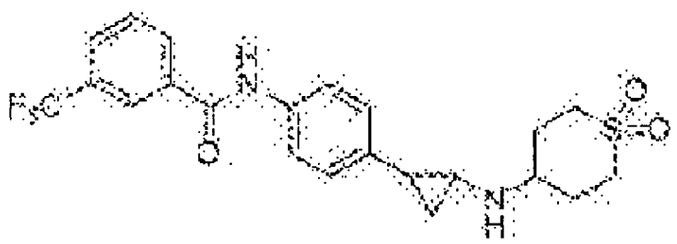
(trifluorometil)benzamida (160 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 432.1.

^1H 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).

Ejemplo 151

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]ciclopropil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



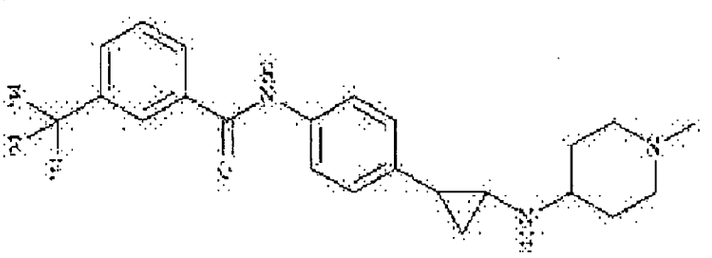
A una solución de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)-fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg), 1,1-dióxido de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona, (37,4 mg) y ácido acético (0.2 ml) en metanol (2 ml), se le agregó un complejo de 2-picolina-borano (38.2 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 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

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

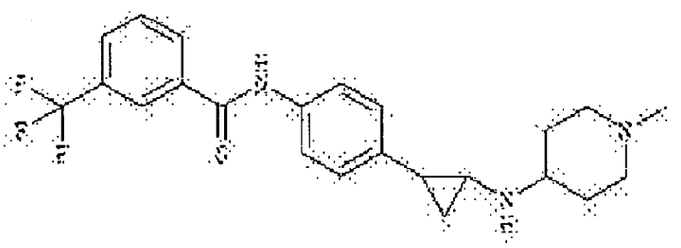
que contiene el producto objetivo y que tiene un tiempo de retención más corto, y el residuo se enfrió con hielo a una temperatura de 0°C. Se agregó una solución de ácido hidroclórico/éter ciclopentil metílico 4N (3.0 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 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-

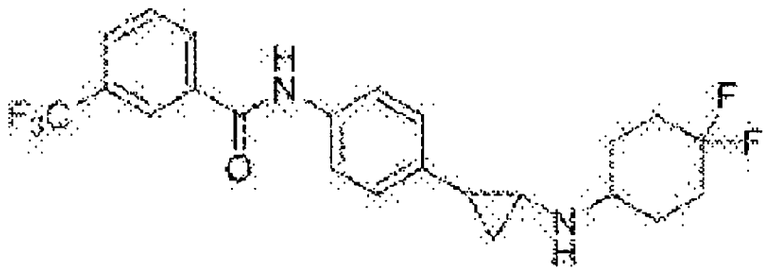
(trifluorometil)benzamida (113 mg) mediante HPLC (CHIRALCEL (marca registrada) OD (CA002), 50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/0.5), se concentró bajo presión reducida una fracción que contiene el producto objetivo y que tiene un tiempo 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



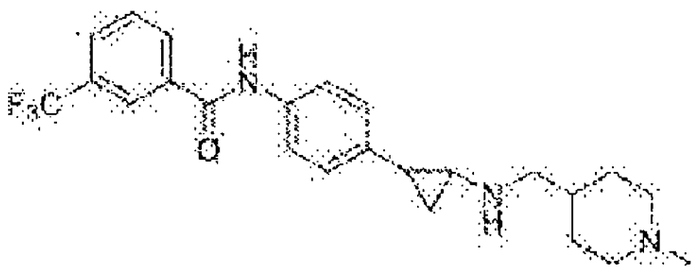
A través de un método similar al Ejemplo 151, se obtuvo el compuesto del título (45 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg) y 4,4-difluorociclohexanona (33.8 mg).

MS (API+): $[M+H]^+$ 439.0.

^1H 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-

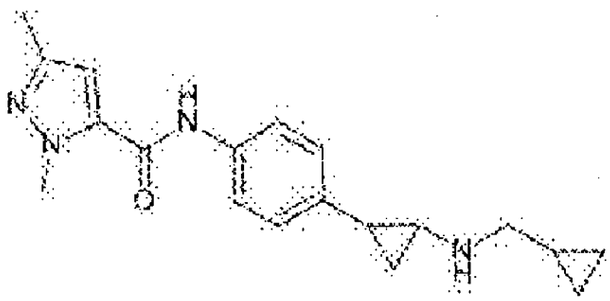
(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg) y 1-metilpiperidina-4-carbaldehído (28.5 mg).

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).

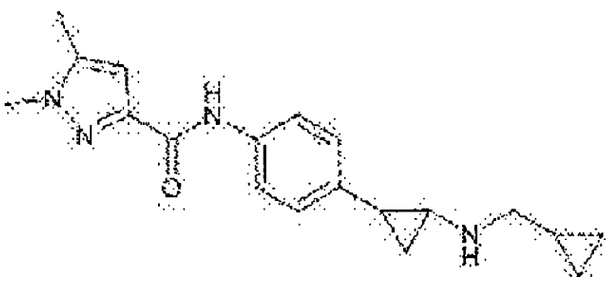
MS (API+): $[M+H]^+$ 325.3.

^{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

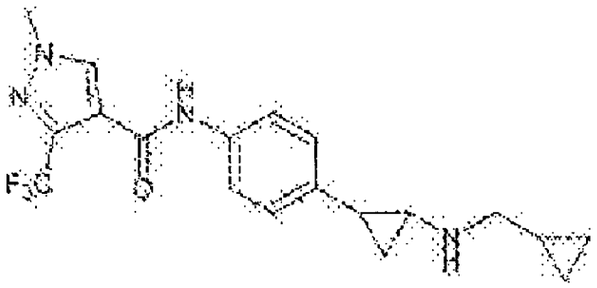


A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título (60.0 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (87.2 mg) y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (48.5 mg). MS (API+): $[M+H]^+$ 325.3.

^{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



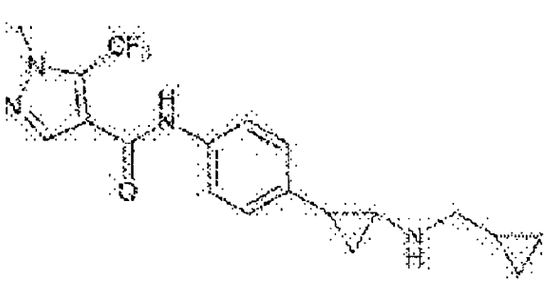
A través de un método similar al Ejemplo 145, se obtuvo el compuesto del título a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (87.1 mg) y ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (67.1 mg)

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

Clorhidrato de N-(4-{trans-2-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopropil}fenil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida



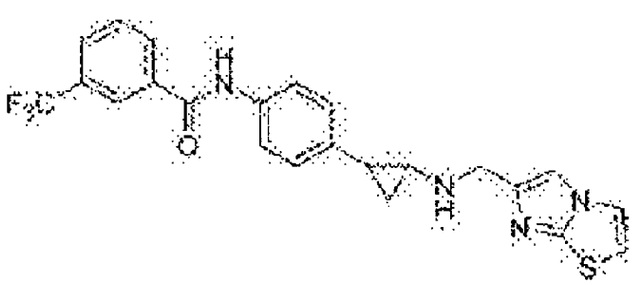
A través de un método similar al Ejemplo 80, se obtuvo el compuesto del título (56.1 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (82.8 mg) y ácido 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (63.8 mg).

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).

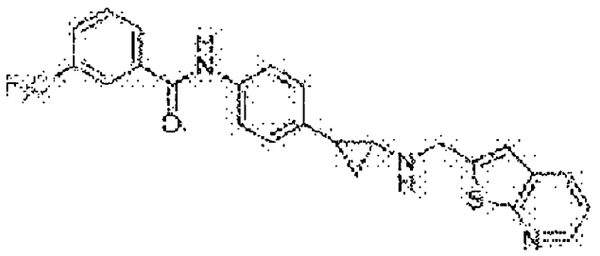
MS (API+): $[M+H]^+$ 457.0.

^{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



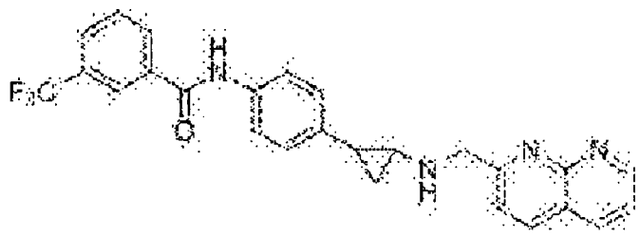
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (10 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg) y tieno[2,3-b]piridina-2-carbaldehído (44.6 mg).

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



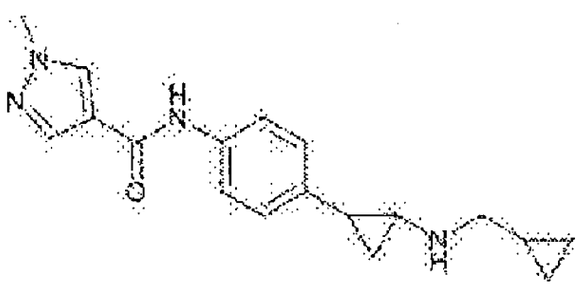
A través de un método similar al Ejemplo 65, se obtuvo el compuesto del título (16 mg) a partir de clorhidrato de N-[4-(trans-2-aminociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (75 mg) y 1,8-naftiridina-2-carbaldehído (43.2 mg).

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) en una solución de ácido clorhídrico/éter ciclopentil metílico 4N (1 mL), y la mezcla se agitó a

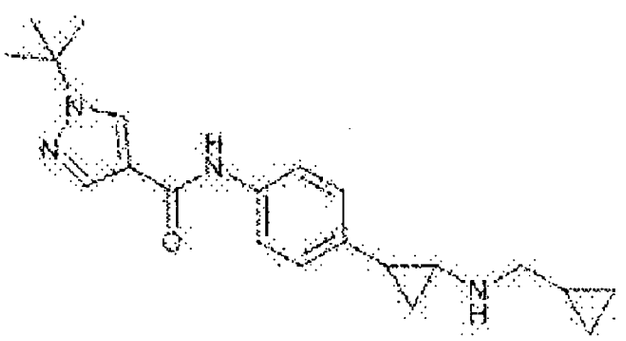
temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/éter di-isopropílico para proporcionar el compuesto del título (51.1 mg).

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



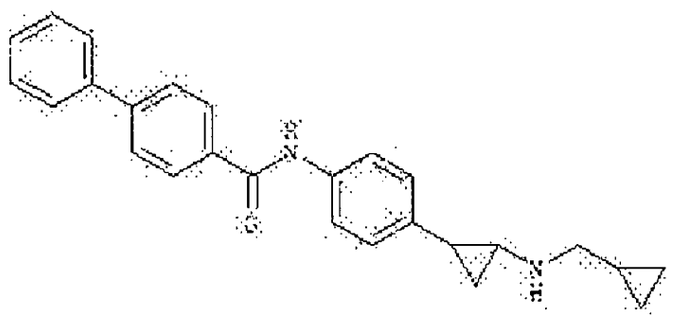
A través de un método similar al Ejemplo 163, se obtuvo el compuesto del título (30.7 mg) a partir de [trans-2-(4-aminofenil)ciclopropil](ciclopropilmetil)carbamato de ter-butilo (76.5 mg) y ácido 1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-carboxílico (51.1 mg).

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

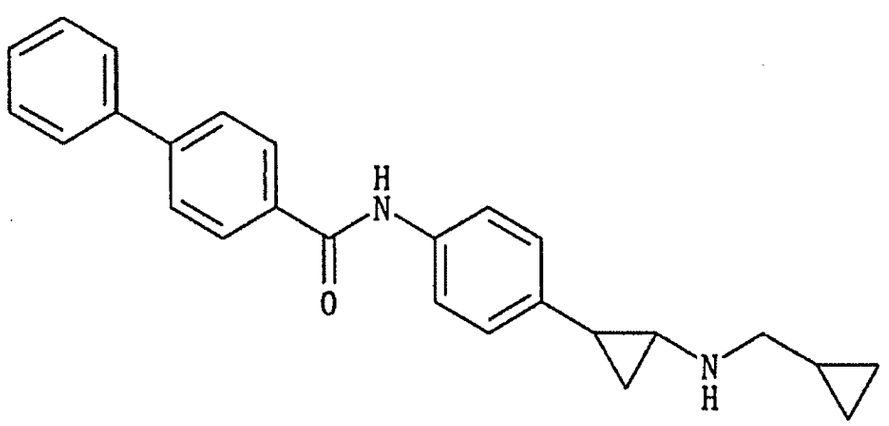
del título (116 mg).

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 adherido 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-NheI-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 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 contiene 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 conteo 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
9	0.28	>10	>10
10	0.14	3.3	>10
11	0.15	2.4	> 10
12	<0.1	4.7	>10
13	<0.1	>10	>10
14	<0.1	>10	>10
15	<0.1	6	>10
16	<0.1	4.7	>10
17	<0.1	>10	>10
18	<0.1	2.6	>10
19	<0.1	>10	3.2
20	<0.1	>10	>10
21	<0.1	>10	>10
22	0.41	3.6	2.6
23	<0.1	>10	>10
24	<0.1	>10	>10
25	<0.1	>10	>10
26	<0.1	9.2	>10
28	<0.1	3.5	>10
29	0.11	5.2	>10
30	0.58	1.7	>10

[Tabla 2-2]

Ej. No.	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
48	<0.1	4.3	3.8
49	<0.1	>10	>10
50	<0.1	>10	>10
51	0.1	>10	>10
52	0.16	>10	>10
53	0.23	4	3.4
54	<0.1	0.85	1.5
55	0.13	>10	>10
56	0.26	>10	>10
57	0.48	>10	>10
58	0.41	>10	>10
59	<0.1	7.1	>10
60	1.9	>10	>10

[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
87	<0.1	>10	>10
88	<0.1	>10	>10
89	0.1	>10	>10
90	<0.1	>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

[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
158	<0.1	>10	>10
159	<0.1	>10	>10
160	<0.1	5.1	>10
161	<0.1	4.1	>10
162	<0.1	2.1	>10
163	0.1	>10	>10
164	0.2	>10	>10
165	<0.1	>10	>10
166	<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 de 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 de 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.

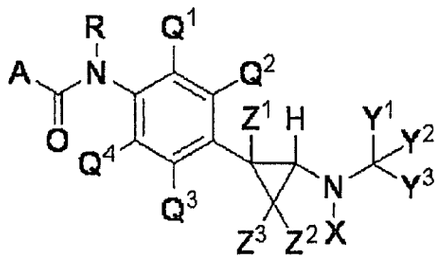
Aplicabilidad Industrial

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.

REIVINDICACIONES

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 opcionalmente unidos 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 opcionalmente unidos 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 de 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, cada uno 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.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es

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

(2) un grupo 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 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 tiene opcionalmente un substituyente(s), o

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

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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,

o una sal del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 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 un substituyente(s),

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

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

(5) un grupo C_{6-14} aril 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 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) u 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, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene opcionalmente un substituyente(s),

X y Y^1 son opcionalmente unidos 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 que contiene, como un átomo que constituye el 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, que tiene opcionalmente un substituyente(s);

Y^1 y Y^2 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 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.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 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 acuerdo con la reivindicación 1, 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 opcionalmente unidos 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 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_{1-6} 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 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 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 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 acuerdo con la reivindicación 1, 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.

8. N-(4-{trans-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.

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

11. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo.

12. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, el cual es un agente profiláctico o terapéutico para cáncer.

13. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, el cual es un inhibidor de LSD1.

14. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 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 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 de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo a un

mamífero.

16. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 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.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 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.

18. Un método para inhibir LSD1, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo al mamífero.

310

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.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 3 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
0 8085

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-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

© CAVELIER ABOGADOS

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

312

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. DEC. 17. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月　14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　藤田清臣　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16年12 月14 日付

平成16年 登第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-6472~6471
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada, al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

AV. 51 A No.
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

...O DE RELACIONES
...EXTERIORES

085749

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES • JAPÓN •

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

CORRIO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE SANTAFE DE
BOGOTA HACE CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE:

Diego Fernando
Lopez

COINCIDE(N) CON LA QUE APARECE REGISTRADA POR
EL(LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA - 06 FEB 2005

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3 1 3 3 9 1

Diego Fernando
APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMEJANZA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

AUG FEB -8 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Arias

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



321

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTA, D.C.

Compareció(eron)

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

REPUBLICA DE COLOMBIA

Amparo Quintero Arturo

NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

323
324

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0024517

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2014 - 16:36:10

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651483976	04/03/2014	10.040.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-048292- -00000-0000
Fecha: 2014-03-06 16:14:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 325 324

COLO. 4656-841-128-J

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

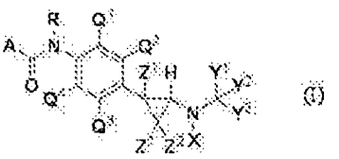
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD FASE NACIONAL PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07C 233/080**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2011-174305** **2011/08/09** **JP**	(72) Inventor(es) **NAOKI TOMITA Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/03/09 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/08/08 No. de solicitud PCT/JP2012/070267	(87) Publicación internacional Fecha: 2013/02/14 N° publicación: ***WO 2013/022047 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTO DE CICLOPROPANOAMINA**

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.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-048292- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:14:16 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 325 ~~325~~ 324 ~~324~~

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE

- ☐ 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 ☐