

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 805**

51 Int. Cl.:

C07D 207/09 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
C07D 223/04 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2012 PCT/US2012/030552**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12135113**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2012 E 12765641 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2688568**

54 Título: **Ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1**

30 Prioridad:

25.03.2011 US 201161467524 P
02.08.2011 US 201161514140 P
02.02.2012 US 201261594012 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2020

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

JOHNSON, NEIL, W.;
KASPAREC, JIRI;
MILLER, WILLIAM, HENRY;
ROUSE, MEAGAN, B.;
SUAREZ, DOMINIC y
TIAN, XINRONG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 742 805 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona a novedosas ciclopropilaminas que son inhibidoras de la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1; también conocida como BHC110), a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en terapia para el tratamiento de cánceres.

Antecedentes de la invención

10 La modificación de la cromatina juega un papel esencial en la regulación transcripcional (T. Kouzarides, 2007, Cell 128: 693-705). Estas modificaciones, que incluyen la metilación del ADN, la acetilación de la histona y metilación de histona, están desreguladas en los tumores. Esta desregulación epigenética juega un papel en el silenciamiento de los supresores de tumor y la sobreexpresión de los oncogenes en el cáncer (M. Esteller, 2008, N Engl J Med 358:1148-59. P. Chi y col., 2010, Nat Rev Canc 10:457-469.). Las enzimas que regulan la metilación de la histona son las histona metil transferasas y las histona demetilasas.

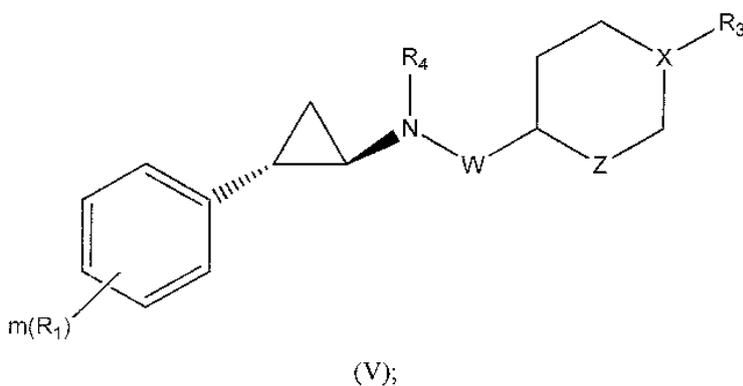
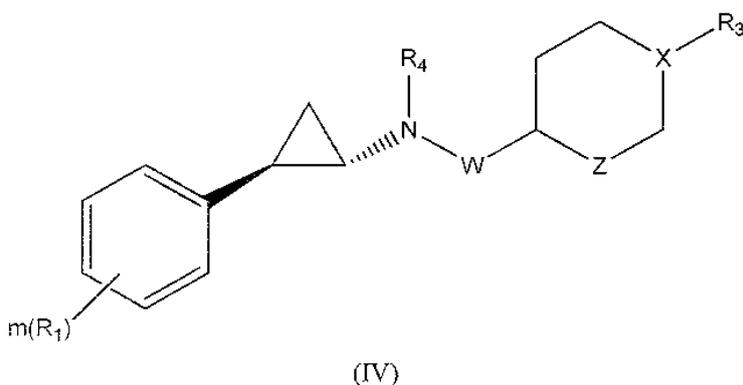
15 La desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1; también conocida como BHC110) es una histona lisina desmetilasa reportada por desmetilar H3K4me1/2 (Y. Shi y col., 2004, Cell 119: 941-953) y H3K9me1/2 (R. Schüle y col., 2005, Nature 437: 436-439). La LSD1 se sobreexpresa en múltiples cánceres humanos, incluyendo de próstata donde se asocia con una recaída más frecuente (P. Kahl y col., 2006, Canc. Res. 66: 11341-11347), de mama (J. Kirfel y col., 2010, Carcinogenesis 31: 512-520) neuroblastoma (J. Kirfel y col., 2009, Canc. Res. 69: 2065-2071. G. Sun y col., 2010, Mol. Cell. Biol. 28: 1997-2000). El LSD1 es esencial para la regulación transcripcional mediada por un número de receptores de la hormona nuclear, incluyendo el receptor andrógeno en el cáncer de próstata (R. Schuele y col., 2005, Nature 437: 436-439. R. Schuele y col., 2007, Nat. Cell Biol. 9: 347-353. R. Schuele y col., 2010, Nature 464: 792-796), receptor de estrógeno en carcinomas de mama (M.G. Rosenfeld y col., 2007, Cell 128: 505-518), y receptor de TLX en neuroblastoma (S. Kato y col., 2008, Mol. Cell. Biol. 28: 3995-4003). Estos estudios han mostrado que el abatimiento de la expresión de LSD1 tiene como resultado una disminución en la proliferación de las células de cáncer. Adicionalmente, la LSD1 se sobreexpresa en múltiples tipos de cáncer que son independientes del receptor de la hormona nuclear. Estos tumores incluyen de mama ER-negativo (J. Kirfel y col., 2010, Carcinogenesis 31: 512-520), de células pequeñas de pulmón, de vejiga, de cabeza y cuello, de colon, de ovario seroso, y tumor de Wilm de riñón. Por lo tanto, los inhibidores de moléculas pequeñas potentes y selectivos de LSD1 pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres que son dependientes del receptor de la hormona nuclear y/o independientes del receptor de la hormona nuclear.

Las composiciones y los procedimientos proporcionados en el presente documento pueden ser potencialmente útiles para el tratamiento de cáncer incluyendo tumores tales como de piel, de mama, de cerebro, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más especialmente, los cánceres que pueden ser tratados por las composiciones y los procedimientos de la invención incluyen, pero no se limitan a tipos de tumor tales como carcinomas y sarcomas astrocitos, de mama, cervical, colorectal, endometrial, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, hepatocelular, laringeo, pulmonar, oral, ovárico, de próstata y de tiroides. Más específicamente, estos compuestos pueden ser utilizados potencialmente para tratar: Cardíaca: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomioma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (carcinoma de células escamosas, células no diferenciadas pequeñas, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma (bronquiolos) alveolar, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); tracto Genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipomas); de Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; de Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, Condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células de retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronfoma (osteocartilaginoso exostosis), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningiomas, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosa tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de

5 células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nervios displásicos de lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; y de glándulas Suprarrenales: neuroblastoma. Así, el término "célula cancerosa" como se proporcióna en el presente documento, incluye una célula aflagida por cualquiera de, o se relaciona a las afecciones identificadas anteriormente.

10 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V):



en las que

15 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, -NHSO₂Me, -NHSO₂Ph, fenilo alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -NHC(O)R_a, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, halógeno, -NR'R'' y -C(O)OR_a; en la que cada R' y R'' se selecciona independientemente entre un grupo que incluye hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, -C(O)R_d y cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido; en el que R_d es alquilo C₁-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido o heterociclilo no sustituido seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo, piperazinilo, pirrolidinonilo, piperazinonilo y pirazolidinilo; R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, fenilo alquilo C₁-C₆, heteoarilo, heteroarilalquilo C₁-C₆; en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol, hidroxil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborolo y tiofeno; en el que dichos grupos fenilo y heteroarilo están cada uno sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en: -COOH, alcoxi C₁-C₄, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, halógeno, CN, tetrazolilo, -NHSO₂Me, -SO₂Me, -C(O)NH(CH₂)OH, -C(O)NHSO₂Me y -OCH₂COOH; cada Ra es independientemente hidrógeno, fenilo, fenilmetilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, cicloalquilo C₃-C₇, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₃ o -NHPH;

20 R₄ es H;

25 W es -(CH₂)₁₋₄ o -CH(R_c)(CH₂)₀₋₃, en el que R_c es CN o alquilo C₁-C₄;

30 X es N;

Z es (CH₂)_q, en el que q es 0-2, cuando q es 0, Z representa un enlace;

m es 0-3;

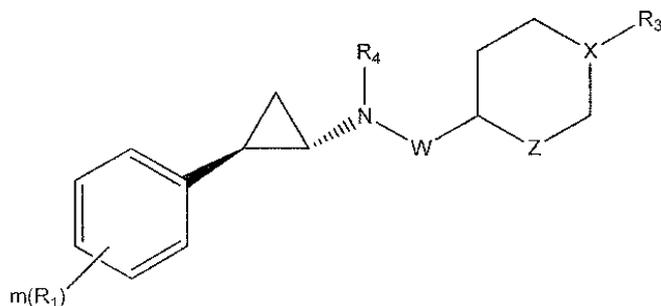
en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo dentro de R_1 , R_a o R_c no está sustituido, y en el que cada grupo alquilo dentro de los sustituyentes para los grupos fenilo y heteroarilo dentro de R_3 no está sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprende compuestos de Fórmula (IV) o Fórmula (V) y portadores farmacéuticamente aceptables. Se desvelan procedimientos para tratar el cáncer que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) a un ser humano que lo necesite. Se desvelan procedimientos para tratar el cáncer que comprenden administrar conjuntamente un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) y un segundo compuesto, adecuadamente un agente antineoplásico, a un ser humano que lo necesite.
- 10 Se desvelan procedimientos para inhibir la desmetilasa 1 específica de lisina en un ser humano que la necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V).

Descripción detallada de la invención

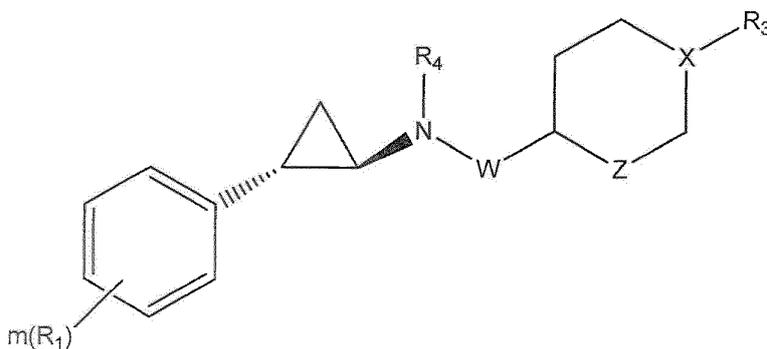
La presente invención también se refiere a un compuesto representado por la fórmula (IV)



(IV);

- 15 en la que
 m es 0-1;
 Z, X, W, R_1 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (V)



(V);

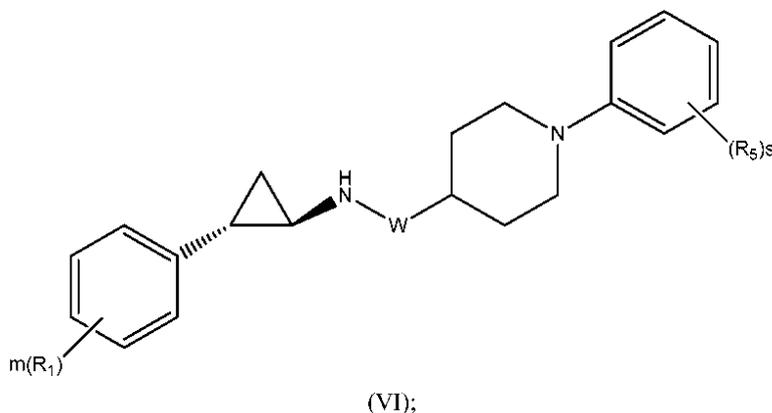
- 20 en la que
 m es 0-1;
 Z, X, W, R_1 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas anteriores, en las que R_1 es F, Cl, alcoxi C_1 - C_4 o alquilo C_1 - C_4 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas anteriores,

en las que m es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

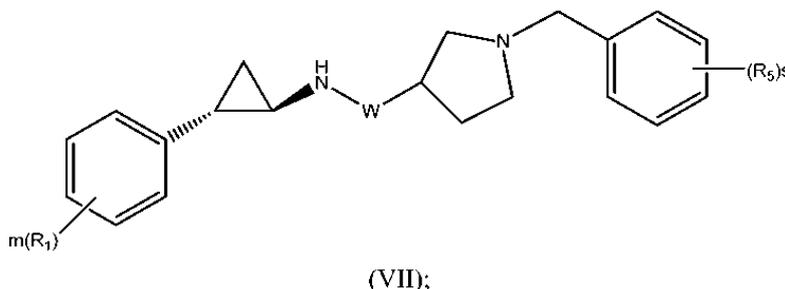
Esta invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (VI):



en la que

- 5 R₁ y W se definen como en la Fórmula (IV) o la Fórmula (V);
 s es 1-2; m es 0-1;
 cada R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -COOH, alcoxi C₁-C₄, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, halógeno, CN, tetrazolilo, -NSO₂Me, -SO₂Me, -C(O)N(CH₂)OH, -C(O)NSO₂Me, -OCH₂COOH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Esta invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (VII):



en la que

- 15 R₁ y W se definen como en la Fórmula (IV) o la Fórmula (V);
 s es 1-2; m es 0-1;
 cada R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -COOH, alcoxi, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, halógeno, CN, tetrazolilo, -NSO₂Me, -SO₂Me, -C(O)N(CH₂)OH, -C(O)NSO₂Me, -OCH₂COOH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (VI) o (VII), en las que R₅ es -COOH. También se desvelan los siguientes compuestos:

- 20 4-(((trans-2-fenilciclopropil]amino)metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo;
 4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo;
 4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil]amino)metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo;
 [trans-2-Fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina;
 [(1S,2R)-2-Fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina;
 25 [(1R,2S)-2-Fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina;
 trans-N-(Ciclohexilmetil)-2-fenilciclopropanamina;
 [trans-2-Fenilciclopropil][[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]amina;
 [trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil]amino)metil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 trans-4-(((trans-2-Fenilciclopropil]amino)metil)ciclohexanamina;
 30 2-(4-(((trans-2-Fenilciclopropil]amino)metil)piperidin-1-il)etanol;
 N-Fenil-4-(((trans-2-fenilciclopropil]amino)metil)piperidin-1-carboxamida;
 Fenil-4-(((trans-2-fenilciclopropil]amino)metil)piperidin-1-il)metanona;
 1-(4-(((trans-2-Fenilciclopropil]amino)metil)piperidin-1-il)etanova;

[trans-2-Fenilciclopropil](3-piperidinilmetil)amina;
 N-(trans-2-Fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida;
 4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo;
 4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidina;
 5 [(1-Metil-4-piperidinil)metil][trans-2-fenilciclopropil]amina;
 4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo; o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.
 N-(Hexahidro-1H-azepin-4-ilmetil)-trans-2-fenilciclopropanamina;
 [trans-2-Fenilciclopropil][2-(4-piperidinil)etil]amina;
 10 [trans-2-Fenilciclopropil][1-(4-piperidinil)etil]amina;
 N-(2-Morfolinilmetil)-trans-2-fenilciclopropanamina;
 Ácido 4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 2-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)acético;
 Ácido 4-(((3R)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)-1-pirrolidinil)metil)benzoico;
 15 Ácido 4-(((3S)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)-1-pirrolidinil)metil)benzoico;
 Ácido 4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-[3-[4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil]propil)benzoico;
 trans-N-((1-Isopropilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-((1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 20 trans-2-Fenil-N-((1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina;
 trans-N-((1-(2-Fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 Cloruro de 1,1-bis(2-fluorobencil)-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io;
 trans-N-((1-(3-Fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 Cloruro de 1,1-bis(3-fluorobencil)-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io;
 25 trans-N-((1-(4-Fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 Cloruro de 1,1-bis(4-fluorobencil)-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io;
 trans-N-((1-(2,4-Difluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 Bromuro de 1,1-bis(2,4-difluorobencil)-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io;
 30 4-((4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de etilo;
 trans-N-((1-(4-(Metilsulfonil)bencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 1-(4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butan-2-ol;
 2-((4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo;
 trans-2-Fenil-N-((1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina;
 trans-N-((1-(5-Metilisoxazol-3-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 35 trans-N-((1-(1H-Pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-((1-Etilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 (3-(4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)fosfonato de dietilo;
 ((4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fosfonato de dietilo;
 40 Ácido 3-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propanoico;
 Ácido 4-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butanoico;
 N-(4-((4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida;
 4-(4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;
 5-(4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;
 45 Ácido 4-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)borónico;
 Ácido 2-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 3-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(((trans-2-(4-bromofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(((trans-2-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 50 Ácido 4-(4-(((trans-2-(3,4-diclorofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(((trans-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(((trans-2-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(((trans-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(((trans-2-(4-benzamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Yoduro de 1,1-dimetil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io;
 55 trans-2-Fenil-N-((1-fenilpiperidin-4-il)metil)ciclopropanamina;
 4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de etilo;
 Ácido trans-4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico;
 Ácido 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propanoico;
 trans-N,N-Dimetil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanamina;
 60 N-(trans-4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)acetamida;
 N-(trans-4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)benzamida;
 Ácido 4-(((trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)amino)metil)benzoico;
 4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidina;
 trans-N-Metil-2-fenil-N-(2-(piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 65 trans-N-Metil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-(1-Ciclohexiletil)-2-fenilciclopropanamina;

4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxilato de trans-metilo;
 Ácido trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
 Ácido trans-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
 5 Ácido 4-(((trans-2-(4-benzamidofenil)ciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
 Ácido 4-(((trans-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
 trans-2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)ciclopropanamina;
 trans-2-(2-(benciloxi)-3-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)ciclopropanamina;
 trans-2-(3,5-difluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)ciclopropanamina;
 trans-2-(2,5-difluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)ciclopropanamina;
 10 N-(4-((trans)-2-(Piperidin-4-ilmetil)amino)ciclopropil)fenil)acetamida;
 N-(4-((trans)-2-(piperidin-4-ilmetil)amino)ciclopropil)fenil)metanosulfonamida;
 N-(4-((trans)-2-(piperidin-4-ilmetil)amino)ciclopropil)fenil)benzenosulfonamida;
 N-(4-((trans)-2-(piperidin-4-ilmetil)amino)ciclopropil)fenil)benzamida;
 (trans)-N-((1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 15 N-etil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxamida;
 N-ciclopropil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxamida;
 N,N-dimetil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxamida;
 (4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
 trans-N-((1-(ciclopropilsulfonil)pipendin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 20 trans-N-((1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-((1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-((1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 (trans)-N-(2-(1-Metilpiperidin-4-il)etil)-2-fenilciclopropanamina;
 (trans)-2-Fenil-N-(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 25 Ácido 6-(4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-il)nicotínico;
 trans-2-fenil-N-(2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 trans-2-fenil-N-(2-(1-(pirimidin-4-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 trans-2-fenil-N-(2-(1-fenilpiperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 trans-2-fenil-N-(2-(1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 30 trans-2-fenil-N-(2-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 trans-N-(2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)etil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-(2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etil)-2-fenilciclopropanamina;
 Ácido 3-ciano-4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 2-fluoro-4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 35 Ácido 3-fluoro-4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 3-cloro-4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 3-metoxi-4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 2-cloro-4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(3-(4-(ciano(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)benzoico;
 40 Ácido 4-(3-[4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil]propil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(4-(ciano(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butil)benzoico;
 Ácido 4-(2-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)benzoico;
 Ácido 4-(2-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)benzoico;
 45 Ácido 6-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)-2-naftoico;
 Ácido 6-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)-2-naftoico;
 (trans)-N-((1-(4-(1H-Tetrazol-5-il)bencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 Ácido 2-(4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzamido)acético;
 N-(4-(4-(((trans)-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida;
 50 (trans)-N-((1-(3-(1H-Tetrazol-5-il)propil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 Ácido 4-(4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 2,2-dimetil-3-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propanoico;
 Ácido 6-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)nicotínico;
 Ácido 2-(4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acético;
 55 Ácido 2-(4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)oxazol-4-carboxílico;
 Ácido 2-(4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético;
 N-(Metilsulfonil)-4-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzamida;
 Ácido 4-(4-(((trans)-2-(4-Yodofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-((trans)-2-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)ciclopropil)benzoico;
 60 Ácido 4-(4-(((trans)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 1-metil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-4-carboxílico;
 Ácido 4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-4-carboxílico;
 Ácido 1-bencil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-4-carboxílico;
 65 Ácido 2-cloro-4-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 3-(3-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)benzoico;

- Ácido 4-(3-(2-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)morfolino)propil)benzoico;
 Ácido 4-((2-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)morfolino)metil)benzoico;
 Ácido 3-(3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-il)propanoico;
 Ácido 2-(4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acético; y
 5 Ácido 3-((R)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-il)propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención se refiere a compuestos como se definen en las reivindicaciones.

- Típicamente, pero no de manera absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácidos. En general, las sales se forman a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales de ácido adecuado incluyen maleico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fúmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, aléico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metansulfónico (mesilato), naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftóico, yodhídrico, málico, teroico, tánico y similares.

- Otras sales representativas incluyen sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro y valerato.

- El compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. La invención también abarca los isómeros individuales del compuesto o sal representada por la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) como mezclas con isómeros de los mismos en el que uno o más centros quirales están invertidos. De forma análoga, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula (IV) o Fórmula (V) puede existir en formas tautoméricas distintos de otros mostrados en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos en el presente documento anteriormente. El ámbito de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. También se incluyen dentro del ámbito de la invención isómeros individuales del compuesto representado por la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales del compuesto o sal representados por la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), así como las mezclas con los isómeros de los mismos en los que se invierten uno o más centros quirales. Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos en el presente documento anteriormente.

Definiciones

Los términos se utilizan con sus significados aceptados. Las siguientes definiciones tienen la intención de aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" (o "alquileno") se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada, que tiene preferentemente de uno a doce átomos de carbono, que puede estar no sustituido o sustituido, saturado o insaturado con múltiples grados de sustitución, preferentemente 1 a 3. Los sustituyentes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, amino, amino sustituido, urea, ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, fosfonato, amidosulfonilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, carboxamida, tetrazolilo y aminocarbonilo. Ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, isopentilo, n-pentilo, y similares, así como versiones sustituidas de los mismos.

- Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado no aromático mono o policíclico no sustituido o sustituido, que opcionalmente incluyen un enlazador alquileno a través del cual puede estar unido el cicloalquilo. Grupos "cicloalquilo" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, así como versiones sustituidas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere al grupo -ORa, en el que Ra es alquilo de C₁-C₄ no sustituido o cicloalquilo de C₃-C₇ no sustituido como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "amino sustituido" significa -NR'R" en el que cada R' y R" se

selecciona independientemente de un grupo que incluye hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ no sustituido, acilo, cicloalquilo de C₃-C₇ no sustituido, en donde por lo menos uno de R' y R" no es hidrógeno. Ejemplos de amino sustituido amino incluyen, pero no se limitan a alquilamino, dialquilamino, acilamino y cicloalquiloamino.

5 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocicliilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático mono o policíclico no sustituido y sustituido que contiene uno o más heteroátomos. Heteroátomos preferidos incluyen N, O, y S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Preferentemente los anillos tienen de tres a ocho miembros y están ya sea completamente saturados o tienen uno o más grados de insaturación. Múltiples grados de sustitución se incluyen dentro de la definición presente. Ejemplos de grupos "heterocíclico" incluyen, pero no se limitan a tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidino, 10 pirrolidino, morfolino, azetidino, piperazino, pirrolidino, piperazino, pirazolidino, y sus varios tautómeros, así como versiones sustituidas de los mismos.

15 Como se usa en el presente documento, el término "arilo", a menos que se defina lo contrario, significa sistema de anillo de hidrocarburo aromático. El sistema de anillo puede ser monocíclico o policíclico condensado (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.), sustituido o no sustituido. En varias realizaciones, el anillo arilo monocíclico es de C₅-C₁₀, o C₅-C₇ o C₅-C₆, en los que estos números de carbonos se refieren al número de átomos de carbono que forman el sistema de anillo. Un sistema de anillo de C₆, es decir un anillo fenilo, es un grupo arilo adecuado. En varias realizaciones, el anillo policíclico es un grupo arilo bicíclico, donde los grupos arilo bicíclicos adecuados son C₈-C₁₂, o C₉-C₁₀. Un anillo naftilo, que tiene 10 átomos de carbono, es un grupo arilo policíclico adecuado. Sustituyentes adecuados para arilo se describen en la definición de "opcionalmente sustituido".

20 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo", a menos que se defina lo contrario, significa un sistema de anillo aromático que contiene carbono(s) y por lo menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras un heteroarilo policíclico puede contener 1 a 10 heteroátomos. Un anillo heteroarilo policíclico puede contener uniones de anillo condensadas, espiro o puenteadas, por ejemplo, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. 25 Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen: benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolo, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol, hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborolo y tiofeno. Los sustituyentes adecuados para el heteroarilo se describen en la definición de "opcionalmente sustituido". 30

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en el presente documento, el término "acilo" se refiere al grupo -C(O)Rb, en el que Rb es alquilo de C₁-C₆ no sustituido, cicloalquilo de C₃-C₇ no sustituido, o heterocíclico de C₃-C₆ no sustituido, como se define cada uno en el presente documento.

35 Como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere al grupo -O alquilarilo de C₁-C₆, en el que el alquilo de C₁-C₆ normalmente está no sustituido, por ejemplo, fenilmetoxi, naftilmetoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere al grupo alquilarilo de -C₁-C₆, en el que el alquilo de C₁-C₆ normalmente está no sustituido, por ejemplo, fenilmetilo, naftilmetilo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilaquilo" se refiere al grupo alquiheteroarilo de -C₁-C₆, en el que el alquilo de C₁-C₆ está convenientemente no sustituido; por ejemplo, piridinilmetilo.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente" significa que el evento(s) posteriormente descrito puede o no puede ocurrir, e incluye tanto los eventos que ocurren como los eventos que no ocurren.

45 Como se usa en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, la frase "opcionalmente sustituido", "sustituido" o variaciones del mismo denotan una sustitución opcional, e incluyen múltiples grados de sustitución, con uno o más sustituyentes, preferentemente uno a tres, más preferentemente uno a dos. La frase no debe interpretarse como duplicado de las sustituciones descritas y representadas en el presente documento. Grupos sustituyentes opcionales de ejemplo incluyen acilo, alquilo de C₁-C₆, ácido carboxílico, ácido borónico, alquilsulfonilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₄, alcoxycarbonilo de C₁-C₄, ciano, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, hidroxilo, oxo, amida, sulfamida, urea, amino, amino sustituido, acilamino, fenilcarbonilo, dialquiloaminosulfonamida, morfolino, 50 sulfonamida, tiourea, tetrazolilo y nitro.

La invención además proporciona una composición farmacéutica (también denominada como formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y uno o más excipientes (también denominados portadores y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos al recipiente de los mismos (es decir, el paciente). 55

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de una

composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto de la Fórmula (IV) o Fórmula (V) o sal del mismo con por lo menos un excipiente.

5 Los compuestos de la Fórmula (IV) o Fórmula (V) o sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, del mismo pueden existir en la forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. Para los compuestos de la invención que están en la forma cristalina, los expertos en la técnica apreciarán que los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden formarse en donde las moléculas del disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos en donde agua es el disolvente que es integrado en la red cristalina son referidos típicamente como "hidratos." Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos esos solvatos.

Composiciones farmacéuticas

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (IV) o Fórmula (V) o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva de manera que múltiples formas de unidad de dosis pueden administrarse en un momento dado para lograr la dosis terapéuticamente deseada. Las formulaciones preferidas de la unidad de dosis son esas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se recita en el presente documento anteriormente, o una fracción apropiada del mismo, de un principio activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por alguna ruta apropiada, por ejemplo, por rutas orales (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdermal), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenoso, o intradermal). Tales composiciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el excipiente(s).

25 Cuando se adaptan para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o la sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también pueden incorporarse en un dulce, una oblea, y/o una formulación de disolución en la lengua para la administración como una medicina de rápida disolución.

30 Por ejemplo para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo de fármaco puede ser combinado con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral tal como el etanol, el glicerol, el agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino conveniente y mezclando con un portador farmacéutico asimismo triturado tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservantes, dispersantes, y colorantes.

35 Las cápsulas se forman preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando fundas formadas gelatinosas o no gelatinosas. Deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, puede añadirse polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. También puede agregarse un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad de la medicina cuando la cápsula sea ingerida.

40 Además, cuando se deseada o es necesario, también pueden incorporarse a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, y desintegrantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosis incluyen oleato, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

45 Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o adhiriendo, agregando un lubricante y desintegrante, y presionando en comprimidos. Una mezcla del polvo se prepara mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se describió antes, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectando un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de una criba. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de la máquina de comprimidos y el resultado son fragmentos formados de manera imperfecta fraccionados en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para prevenir la adhesión a los dados formadores del comprimido por medio de

la adición de ácido esteárico, de una sal de estearato, talco, o de aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. El compuesto o la sal de la presente invención también pueden ser combinados con un portador inerte de flujo libre y comprimidos en comprimidos directamente sin pasar por los pasos de granulación o adhesión. Puede proporcionarse un revestimiento protector opaco transparente de un revestimiento sellador de goma laca, un revestimiento de azúcar, o de material polimérico, y un revestimiento de pulidor de cera. Pueden agregarse tintes a estos revestimientos para distinguir entre diferentes dosis.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires pueden prepararse en la forma de unidad de dosis para que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de principio activo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto o la sal del mismo de la invención en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan por el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto o la sal de la invención en un vehículo no tóxico. También pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietileno sorbitol éteres, los conservantes, los aditivos saborizantes tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea adecuado, las formulaciones de unidad de dosis para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede ser preparada para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, revistiendo o incorporando material particulado en polímeros, cera, o similares.

En la presente invención, los comprimidos y las cápsulas se prefieren para el suministro de la composición farmacéutica.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye la profilaxis y se refiere a aliviar la afección especificada, eliminando o reduciendo uno o más síntomas de la afección, alentando o eliminando la progresión de la afección, y previniendo o demorando la reaparición de la afección en un paciente o sujeto anteriormente afligido o diagnosticado. La profilaxis (o la prevención o la demora del comienzo de la enfermedad) típicamente se efectúa administrando un fármaco en la manera misma o una similar como se haría a un paciente con la enfermedad o la afección desarrolladas.

Se describe un tratamiento potencial en un mamífero, especialmente en un ser humano, que padece afecciones de la enfermedad a las que se dirigen los presentes compuestos. Tal tratamiento comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) o sal del mismo a dicho mamífero, especialmente un humano. El tratamiento también puede comprender el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) o sal del mismo a dicho mamífero, especialmente un humano.

Como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad efectiva" significa esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que es buscada, por ejemplo por un investigador o médico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un correspondiente sujeto que no ha recibido tal cantidad, tiene como resultado tratamiento mejorado, la curación, la prevención, o la mejora de una enfermedad, trastorno, o del efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. Para el uso en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V), así como sales del mismo, pueden ser administradas como una sustancia química en bruto. Adicionalmente, el principio activo puede ser presentado como una composición farmacéutica.

Aunque es posible que, para el uso en terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) o sal del mismo pueda administrarse como la sustancia química en bruto, típicamente se presenta como el principio activo de una composición farmacéutica o formulación.

La cantidad terapéuticamente efectiva precisa de un compuesto o sal del mismo de la invención dependerá de varios factores, incluidos, pero no limitados a, la edad y el peso del sujeto (paciente) que es tratado, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la ruta de la administración, y finalmente será a voluntad del médico o veterinario a cargo. Típicamente, un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) o sal del mismo será dado para el tratamiento en un intercalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal del recipiente (paciente, mamífero) por día y más generalmente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad puede ser dada en una dosis única por día o en un número (como dos, tres, cuatro, cinco, o más) de sub-dosis por día de manera que el total de la dosis diaria sea el mismo. Una cantidad efectiva de una sal del mismo puede ser determinada como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) *per se*. Las dosis similares deben ser apropiadas para el tratamiento (incluyendo la profilaxis) de las otras condiciones referidas en presente para tratamiento. En general, la determinación de la dosificación apropiada puede ser alcanzada fácilmente por un experto en la medicina o la técnica de la farmacia.

COMBINACIONES

5 Cuando un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) se administra para el tratamiento de cáncer, el término "coadministrar" y los derivados del mismo como se usan en el presente documento significan ya sea la administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de LSD1, como se describe en el presente documento, y un ingrediente o principios activos adicionales, conocidos por ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo tratamiento de quimioterapia y radiación. El término ingrediente o principios activos adicionales, en este documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestra ventajosas propiedades cuando se administra a un paciente que necesita de tratamiento para el cáncer. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en un tiempo muy cercano uno de otro. Además, no importa si los compuestos son administrados en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

15 Típicamente, cualquier agente antineoplásico que tiene actividad frente a un tumor susceptible de ser tratado puede ser coadministrado en el tratamiento de cáncer en la presente invención. Ejemplos de tales agentes pueden encontrarse en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V.T. Devita and S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica podría discernir cuales combinaciones de agentes serían útiles con base en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides vinca; complejos de coordinación de platino; agentes de alquilación tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la trayectoria de transducción de señal; inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.

25 Ejemplos de un ingrediente o principios activos adicionales para uso en combinación o coadministrados con los presentes compuestos inhibidores de LSD1 son agentes quimioterapéuticos.

Agentes antimicrotúbulo o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Ejemplos de agentes anti microtúbulo incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides vinca.

30 Los diterpenoides, que se obtienen a partir de fuentes naturales, son los agentes anticancerígenos específicos de fase que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, al unirse con esta proteína. El desmontaje de la proteína parece entonces ser inhibido con mitosis que es interrumpida y muerte de células posterior. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y análogo de docetaxel.

35 Paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpeno natural aislado del árbol tejo de Pacífico *Taxus brevifolia* y está comercialmente disponible como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de terpenos. Primero se aisló en 1971 por Wani y col. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), que caracterizó su estructura por procedimientos cristalográficos químicos o rayos químicos. Un mecanismo para su actividad se relaciona con la capacidad de paclitaxel de unir tubulina, inhibiendo así el crecimiento celular cancerígeno. Schiff y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff y col., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de síntesis y actividad anticancerígena de algunos derivados de paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston y col., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pág. 219-235.

45 Paclitaxel se ha aprobado para el uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman y col., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire y col., *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes y col., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmos en la piel (Einzig y col., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire y col., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). Los compuestos también muestran potencial para el tratamiento de la enfermedad de riñón poliquístico (Woo y col., *Nature*, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel resulta en supresión de médula ósea (linaje celular múltiple, Ignoff, R.J. et. al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) se relaciona a la duración de la dosificación arriba de una concentración umbral (50nM) (Kearns, C.M. y col., *Seminars in Oncology*, 3(6) pág. 16-23, 1995).

55 Docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina,N-*tert*-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está comercialmente disponible como una solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado mediante un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraído de la aguja del tejo europeo. La dosis de limitar la toxicidad de docetaxel es neutropenia.

- Alcaloides vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta vincapervinca. Alcaloides vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular al unirse específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizar en microtúbulos. Mitosis se cree que es detenida en metafase con siguiente muerte celular. Ejemplos de alcaloides vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.
- La vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® como una solución inyectable. Aunque, tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de varios tumores sólidos, está principalmente indicada en el tratamiento de cáncer testicular y linfomas diferentes incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocítica e histiocítica. Mielosupresión es la dosis que limita el efecto secundario de la vinblastina.
- Vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está comercialmente disponible como ONCOVIN® como una solución inyectable. Vincristina está indicado para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado uso en regímenes de tratamiento para la enfermedad de Hodgkin y linfomas malignos de no Hodgkin. Alopecia y efectos neurológicos son el efecto secundario más común de vincristina y en menor medida ocurren la mielosupresión y los efectos de mucositis gastrointestinal.
- La vinorelbina, 3',4'-didehidro -4'-deoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanedioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide vinca semisintético. Vinorelbina está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de tumores sólidos diversos, particularmente pulmón de células no pequeñas, mama avanzado y cánceres de próstata refractarios hormonales. Mielosupresión es la dosis más común limitante del efecto secundario de vinorelbina.
- Los complejos de coordinación platino son agentes anticancerígenos específicos no de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, sufren, acución y forman enlaces cruzados intra- e intercadena con el ADN causando efectos biológicos adversos al tumor. Ejemplos de complejos de coordinación platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.
- El cisplatino, cis-diaminadicloplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® como una solución inyectable. Cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y ovárico metastásico y cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios principales que limitan la dosis del cisplatino son la nefrotoxicidad, que puede ser controlada por hidratación y diuresis y la ototoxicidad.
- El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN® como una solución inyectable. Carboplatino está principalmente indicado en el tratamiento de primera y segunda línea de carcinoma de ovario avanzado. Supresión de médula ósea es la dosis que limita la toxicidad de carboplatino.
- Los agentes alquilantes son agentes específicos anticancerígenos de no fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman uniones covalentes, por alquilación, al ADN a través de porciones nucleofílicas de la molécula de ADN tal como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, e imidazol. Tal alquilación interrumpe la función del ácido nucleico llevando a la muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo como busulfán; nitrosoureas como carmustina; y triazenos como la dacarbazina.
- La ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. Ciclofosfamida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Alopecia, náuseas, vómito y leucopenia son los efectos secundarios más comunes que limitan la dosis de ciclofosfamida.
- Melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. Melfalán está indicado para el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial que no se puede reseca del ovario. Supresión de médula ósea es la dosis más común que limita el efecto secundario de melfalán.
- El clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanóico, está disponible comercialmente como LEUKERAN® comprimidos. Clorambucil está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica y linfomas malignos tal como linfosarcoma, linfoma folicular gigante, enfermedad de Hodgkin. Supresión de médula ósea es la dosis más común que limita el efecto secundario de clorambucil.
- El busulfán, 1,4-butanediol dimetanosulfonato, está disponible comercialmente como MYLERAN® TABLETS. Busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. Supresión de médula ósea son los efectos secundarios más comunes que limitan la dosis de busulfán.

La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente como frascos simples de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no-Hodgkin. Mielosupresión tardía es el efecto secundario que limita la dosis más común de carmustina.

- 5 Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está comercialmente disponible como viales sencillos de material como DTIC-Dome®. Dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligna metastásica y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios más comunes que limitan la dosis de dacarbazina.

- 10 Antibióticos antineoplásicos son agentes específicos de no fase, que se unen o intercalan con ADN. Típicamente, tal acción resulta en complejos estables de ADN o rotura del filamento, lo que altera la función normal de los ácidos nucleicos, llevando a la muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomycinas como dactinomicina, antroclinas como la daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

- 15 La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. Dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios más comunes que limitan la dosis de dactinomicina.

- 20 Daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está comercialmente disponible como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como una forma inyectable como CERUBIDINE®. Daunorrubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. Mielosupresión es el efecto secundario más común que limita la dosis de daunorrubicina.

- 25 Doxorubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoliloil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está comercialmente disponible como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicina está principalmente indicada para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero es también un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. Mielosupresión es la dosis más común que limita el efecto secundario de doxorubicina.

- 30 Bleomicina, una mezcla de antibióticos citotóxicos glicopéptido aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. Bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Toxicidad pulmonar y cutánea son los efectos secundarios más comunes que limitan la dosis de bleomicina.

Inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

- 35 Epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan las células en las fases S y G₂ del ciclo celular al formar un complejo ternario con la topoisomerasa II y ADN causando rompimientos de la cadena de ADN. Las rupturas de las cadenas se acumulan y sigue la muerte de la célula. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

- 40 El etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etiliden- β -D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y comúnmente se conoce como VP-16. Etopósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cánceres testiculares y de pulmón de células no pequeñas. Mielosupresión es el efecto secundario más común de etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que trombocitopenia.

- 45 El tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-teniliden- β -D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como una solución inyectable como VUMON® y comúnmente se conoce como VM-26. Tenipósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. Mielosupresión es el efecto secundario más común que limita la dosis de Tenipósido. Tenipósido puede inducir leucopenia y trombocitopenia.

- 50 Los agentes neoplásicos antimetabolito son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo purina o síntesis de pirimidina base y limitando así la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no procede y sigue la muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolito incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurine, tioguanina y gemcitabina.

- 55 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H, 3H)pirimidinadiona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora en el ARN y ADN. El resultado es normalmente la muerte celular. 5-fluorouracilo está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de los carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Mielosupresión y mucositis son efectos secundarios que limitan las dosis de 5-fluorouracilo.

Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro deoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodeoxiuridina monofosfato.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S al inhibir el alargamiento de la cadena de ADN por la incorporación en el extremo de la citarabina en la cadena creciente de ADN. La citarabina se indica como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2', 2'-difluorodeoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. Mercaptopurina exhibe especificidad de fase celular en fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina se indica como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Mielosupresión y mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de mercaptopurina en altas dosis. Un análogo útil de mercaptopurina es azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. Tioguanina exhibe especificidad de fase de células en fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. Tioguanina está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario más común que limita la dosis de la administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purinas incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, monohidrato de 2'-deoxi-2', 2'-difluorocitidina (β-isómero), está disponible comercialmente como GEMZAR®. Gemcitabina exhibe especificidad de fase celular en fase S y por el bloqueo de la progresión de las células a través de la frontera de G1/S. Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y solo en el tratamiento de cáncer de páncreas localmente avanzado. Mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario más común que limita la dosis de la administración de gemcitabina.

Metotrexato, ácido N-4[[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil]metilamino]benzoilo]-L-glutámico, está comercialmente disponible como sodio metotrexato. Metotrexato exhibe efectos de fase celular específicamente en fase S inhibiendo la síntesis de ADN, reparación y/o replicación a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purinas y timidilato. Metotrexato está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma de no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

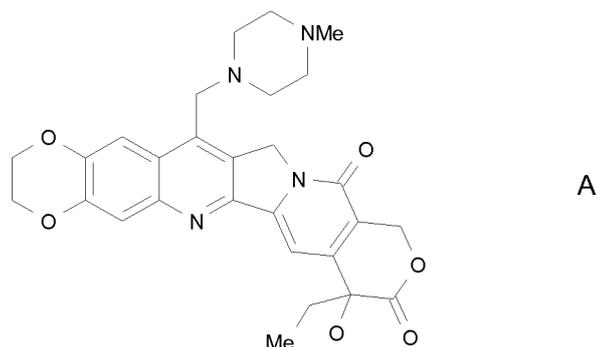
Camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de topoisomerasa I. Se considera que la actividad citotóxica camptotecina está relacionada a su actividad inhibitoria de topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a irinotecan, topotecan y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20-camptotecina que se describe a continuación.

El irinotecan HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

Irinotecan es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad ocurre como resultado de rupturas de cadena doble irreparable causadas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN: irinotecan o el complejo ternario de SN-38 con enzimas de replicación. Irinotecan está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios que limitan la dosis de irinotecan HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia y efectos GI, incluyendo la diarrea.

El topotecan HCl, monohidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable HYCAMTIN®. Topotecan es un derivado de camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I-ADN y evita la religación de rupturas de cadena sencilla causada por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. Topotecan está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del cáncer de ovario y de pulmón de células pequeñas. El efecto secundario que limita la dosis de topotecan HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

También de interés, es el derivado de camptotecina de la fórmula A siguiente, actualmente bajo desarrollo, incluyendo la forma de la mezcla racémica (R, S) así como los enantiómeros R y S:



conocidos por su nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (R enantiómero) o "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (S enantiómero). Tal compuesto así como los compuestos relacionados se describen, incluyendo los procedimientos de fabricación, en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y la Solicitud de Patente de Estados Unidos pendiente n.º 08/977.217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que hay una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento de cáncer incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógeno; progestrinas tales como acetato de megestrol útil en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos, y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasteride y dutasteride, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS) tales como esos descritos en las Patentes de Estados Unidos n.º 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento de carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de los mismos que estimulan la liberación de hormona leutinizante (LH) y/o hormona estimulante de folículos (FSH) para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas de LHRH y antagonistas tales como acetato de goserelina y luprólido.

Los inhibidores de trayectoria de transducción de señal son esos inhibidores, que bloquean o inhiben un procedimiento químico que evoca un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento este cambio es proliferación celular o diferenciación. Los inhibidores de transducción de señal útiles en la presente invención incluyen inhibidores de las tirosina cinasas receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueadores de dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfotidil inositol-3 cinasas, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina cinasas catalizan la fosforilación de residuos tirosil específicos en varias proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteínas tirosina cinasas pueden clasificarse ampliamente como cinasas receptoras o no receptoras.

Las tirosina cinasas receptoras son proteínas de transmembrana que tienen un dominio de unión de ligando extracelular, un dominio de transmembrana, y un dominio de tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular y se denominan en general receptores del factor de crecimiento. La activación inadecuada o descontrolada de muchas de estas cinasas, es decir actividad aberrante de la cinasa del receptor del factor de crecimiento, por ejemplo por sobreexpresión o mutación, ha demostrado tener como resultado el crecimiento descontrolado de la célula. Por consiguiente, la actividad aberrante de tales cinasas ha sido ligada al crecimiento de tejido maligno. Por consiguiente, los inhibidores de tales cinasas pueden proporcionar procedimientos de tratamiento de cáncer. Los receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor de factor de crecimiento epidermal (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina cinasa con dominios de homología de factor de crecimiento epidermal y del tipo inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor de crecimiento de insulina-I (IGFI), factor estimulante de colonia de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph), y los protooncogenes RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están bajo desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores del factor de crecimiento y los agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver y col. DDT Vol 2, n.º 2 febrero 1997; y Lofts, F. J. y col., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las tirosina cinasas, que no son cinasas del receptor del factor de crecimiento se denominan tirosina cinasas sin receptor. Las tirosina cinasas sin receptor útiles en la presente invención, que son objetivos u objetivos potenciales de fármacos anticáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), tirosina cinasa de Bruton y Bcr-Abl. Dichas cinasas sin receptor y agentes que inhiben la función de tirosina cinasa sin receptor se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.

Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión del dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, subunidad de PI3-K p85, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dominios para fármacos anticáncer se discuten en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de Serina/Treonina Cinasas que incluyen bloqueadores de cascada MAP cinasa que incluyen bloqueadores de Raf cinasas (rafk), cinasa regulada por mitógeno o extracelular (MEKs), cinasas reguladas extracelulares (ERKs); y bloqueadores del miembro de la familia de proteína cinasa C que incluye bloqueadores de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Familia de I κ B cinasa (IKK α , IKK β), familia de PKB cinasas, miembros de la familia de AKT cinasa, y cinasas del receptor de TGF beta. Dichas Serina/Treonina cinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. y col. *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; patente de Estados Unidos n.º 6,268,391; y Martinez-lacaci, L., y col., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de los miembros de la familia Fosfolidil inositol-3 cinasa que incluyen bloqueadores de PI3-cinasa, ATM, ADN-PK y Ku, también son útiles en la presente invención. Tales combinaciones son discutidas con mayor detalle abajo. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. y col., *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Los inhibidores de señalización de mioinositol tal como los bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de mioinositol también son útiles en la presente invención. Tales inhibidores de señal se describen en Powis, G. y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señal son los inhibidores de Oncogen Ras. Tales inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, transferasa de geranil-geranil y proteasas CAAX al igual que oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Tales inhibidores han demostrado bloquear la activación ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre, por lo que actúan como agentes de proliferación. La inhibición del oncogen ras se discute en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, los antagonistas de anticuerpos a la unión del ligando de la cinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señal. Este grupo de inhibidores de vía de transducción de señal incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de unión del ligando extracelular de tirosina cinasas receptores. Por ejemplo, el anticuerpo específico C225 EGFR de Imclone (véase Green, M.C. y col., *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® erbB2 antibody (véase *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y anticuerpo específico de 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. y col., *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Los inhibidores de angiogénesis de la cinasa no receptora también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de VEGFR y TIE2 relacionados a angiogénesis se discuten anteriormente con respecto a los inhibidores de transducción de señal (ambos receptores son tirosina cinasas receptoras). En general la angiogénesis está ligada a la señalización de erbB2/EGFR ya que los inhibidores de erbB2 y EGFR han demostrado inhibir la angiogénesis, principalmente la expresión del VEGF. Así, la combinación de un inhibidor erbB2/EGFR con un inhibidor de angiogénesis tiene sentido. Por consiguiente, pueden usarse los inhibidores de tirosina cinasa no receptora en combinación con los inhibidores de EGFR/erbB2 de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos antiVEGF, que no reconocen el VEGFR (la tirosina cinasa receptora), pero se unen al ligando; inhibidores de molécula pequeña de integrina (alfa $_v$ beta $_3$) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden mostrar utilidad en combinación con los inhibidores de la familia de erb descritos. (Vea Bruns CJ y col. (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L y col. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Los agentes utilizados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los

compuestos de la fórmula (I). Hay varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmune contra el erbB2 o EGFR. Estas estrategias generalmente están en el reino de las vacunaciones de tumor. La eficacia de los enfoques inmunológicos puede ser aumentada en gran medida por la inhibición combinada de las trayectorias de señalización de erbB2/EGFR que utilizan un inhibidor de molécula pequeña. La discusión del enfoque inmunológico/vacuna de tumor contra erbB2/EGFR se encuentra en Reilly TA y col. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) también se pueden usar en combinación con la presente invención. Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. La sobre-regulación de bcl-2 por lo tanto ha sido ligada a la quimioresistencia. Los estudios han mostrado que el factor de crecimiento epidermal (EGF) estimula a los miembros antiapoptóticos de la familia de bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para sub-regular la expresión de bcl-2 en tumores ha mostrado un beneficio clínico y ahora están en ensayos de Fase II/III, a saber oligonucleótido G3139 bcl-2 de Genta. Tales estrategias proapoptóticas que utilizan la estrategia de oligonucleótido antisentido para bcl-2 se discuten en Water JS y col. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S y col. (1994), *Antisense Res. de residuos* 4: 71-79.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben las moléculas involucradas en el control del ciclo celular. Una familia de proteínas cinasas denominada cinasas dependientes de ciclina (CDKs) y su interacción con una familia de proteínas denominada ciclinas controla la progresión a través del ciclo celular eucariótico. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están bajo desarrollo. Por ejemplo ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 y los inhibidores para las mismas se describen en, por ejemplo Rosania y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230. Además, el p21WAF1/CIP1 ha sido descrito como un inhibidor potente y universal de las cinasas dependientes de ciclina (Cdk) (Ball y col., *Progress in Cell Cycle Res.*, 3: 125 (1997)). Los compuestos que se sabe que inducen la expresión de p21WAF1/CIP1 han sido involucrados en la supresión de la proliferación celular y como teniendo actividad supresora de tumor (Richon y col., *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A.* 97(18): 10014-10019 (2000)), y son incluidos como inhibidores de señalización del ciclo celular.

Los moduladores del Receptor de Ácido Retinoide han sido utilizados para tratar leucemias. La patología de la leucemia se asocia con la acumulación anormal de células inmaduras de progenitor que son sensibles a la terapia de ácido retinoico. La mayoría de los casos de leucemia promielítica aguda (APL), también denominada leucemia mielóide aguda subtipo M3, involucran una traslocación cromosomal de cromosomas 15 y 17 que causan la fusión genética del gen receptor de ácido retinoico (*RAR*) al gen de la leucemia promielítica (*PML*). Esta proteína de fusión PML-RAR es responsable de prevenir que las células mieloides inmaduras se diferencien en células más maduras. Se piensa que este bloqueo en la diferenciación y la acumulación posterior de células menos diferenciadas causan leucemia. ATRA, Tretinoína, actúa en PML-RAR para elevar este bloqueo, provocando que los promielocitos inmaduros se diferencien en células sanguíneas maduras normales disminuyendo así los promielocitos y promoviendo una población de células terminalmente diferenciadas con un espectro de vida restringido. El Talazorol es un fármaco experimental en la misma clase que la Tretinoína.

Las alteraciones Epigenéticas han sido implicadas virtualmente en todas las clases de cánceres humanos. Los cambios específicos del cáncer a menudo se asocian con el silenciamiento de genes supresores de tumor a través de modificaciones de histona y modificaciones a ADN incluyendo la hipermetilación del ADN. Los productos farmacéuticos Epigenéticos controlan las regiones reguladoras asociadas con genes supresores de tumor causando cambios de conformación en las histonas y eliminando las modificaciones represivas al ADN. Estos cambios afectan directamente la formación y la progresión del cáncer. Ejemplos de agentes epigenéticos incluyen inhibidores de histona desacetilasa e inhibidores de metilación de ADN.

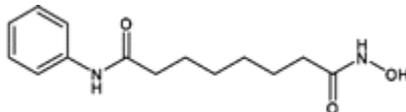
Los inhibidores de histona desacetilasa (inhibidores de HDAC, HDI) son una clase de compuestos que interfiere con la función de las histona desacetilasas. Los inhibidores de histona desacetilasas han demostrado ser útiles en el tratamiento de linfoma de linfocitos T cutáneos. Están siendo investigados en la clínica de otros múltiples tipos de tumor. Ejemplos de inhibidores de HDAC aprobados para uso son Vorinostat y Romidepsin. Se piensa que estos compuestos inhiben la actividad de las HDACs y tienen como resultado la acumulación de acetilación a las histonas promoviendo la expresión de genes.

La Azacitidina (INN) o 5-azacitidina, vendida bajo la marca comercial Vidaza, es un análogo químico de citidina, un nucleósido presente en el ADN y el ARN. La azacitidina y su derivado deoxi, decitabina (también conocido como 5-aza-2'-deoxycitidina), se usan en el tratamiento del síndrome mielodisplásico y actualmente están bajo estudio para otras indicaciones de tumor. La azacitidina actúa como un sustrato falso e inhibidor potente de las ADN metiltransferasas que llevan a una reducción de la metilación del ADN. Las ADN metiltransferasas incorporan la azacitidina en el ADN durante la replicación y en el ARN durante la transcripción en la célula. La inhibición de la metilación del ADN ocurre a través de la formación de complejos estables entre la molécula y las ADN metiltransferasas, saturando así la maquinaria de metilación celular. Esto tiene como resultado una pérdida de la metilación del ADN y puede afectar la manera en que las proteínas de regulación celular, tales como la maquinaria transcripcional, pueden asociarse con el ADN.

Ejemplos de tales inhibidores de HDAC incluyen:

1. Vorinostat, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Marks y col., Nature Biotechnology 25, 84 a 90 (2007); Stenger, Community Oncology 4, 384-386 (2007).
El vorinostat tiene la siguiente estructura y nombre químicos:

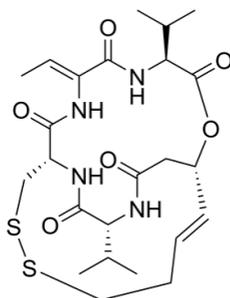
5



N-hidroxi-*N*-fenil-octanodiamida

2. Romidepsina, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Vinodhkumar y col., Biomedicine and Pharmacotherapy 62 (2008) 85-93.
La romidepsina, tiene la siguiente estructura y nombre químicos:

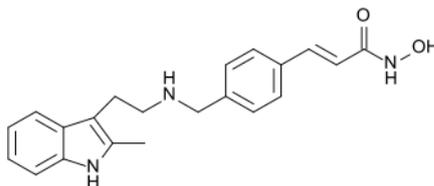
10



(1*S*,4*S*,7*Z*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-etiliden-4,21-di(propan-2-il)-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetrazabicyclo[8,7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona

15

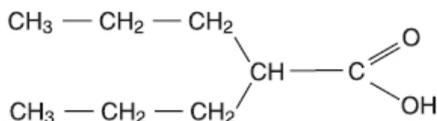
3. Panobinostat, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Drugs of the Future 32(4): 315-322 (2007).
El panobinostat, tiene la siguiente estructura y nombre químicos:



(2*E*)-*N*-hidroxi-3-[4-({[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]amino}metil)fenil]acrilamida

20

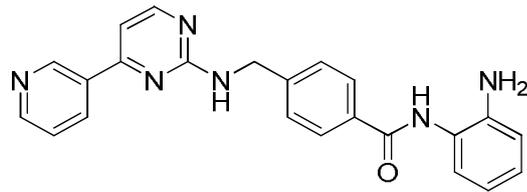
4. Ácido valproico, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Gottlicher, y col., EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001).
El ácido valpróico, tiene la siguiente estructura y nombre químicos:



ácido 2-propilpentanoico

25

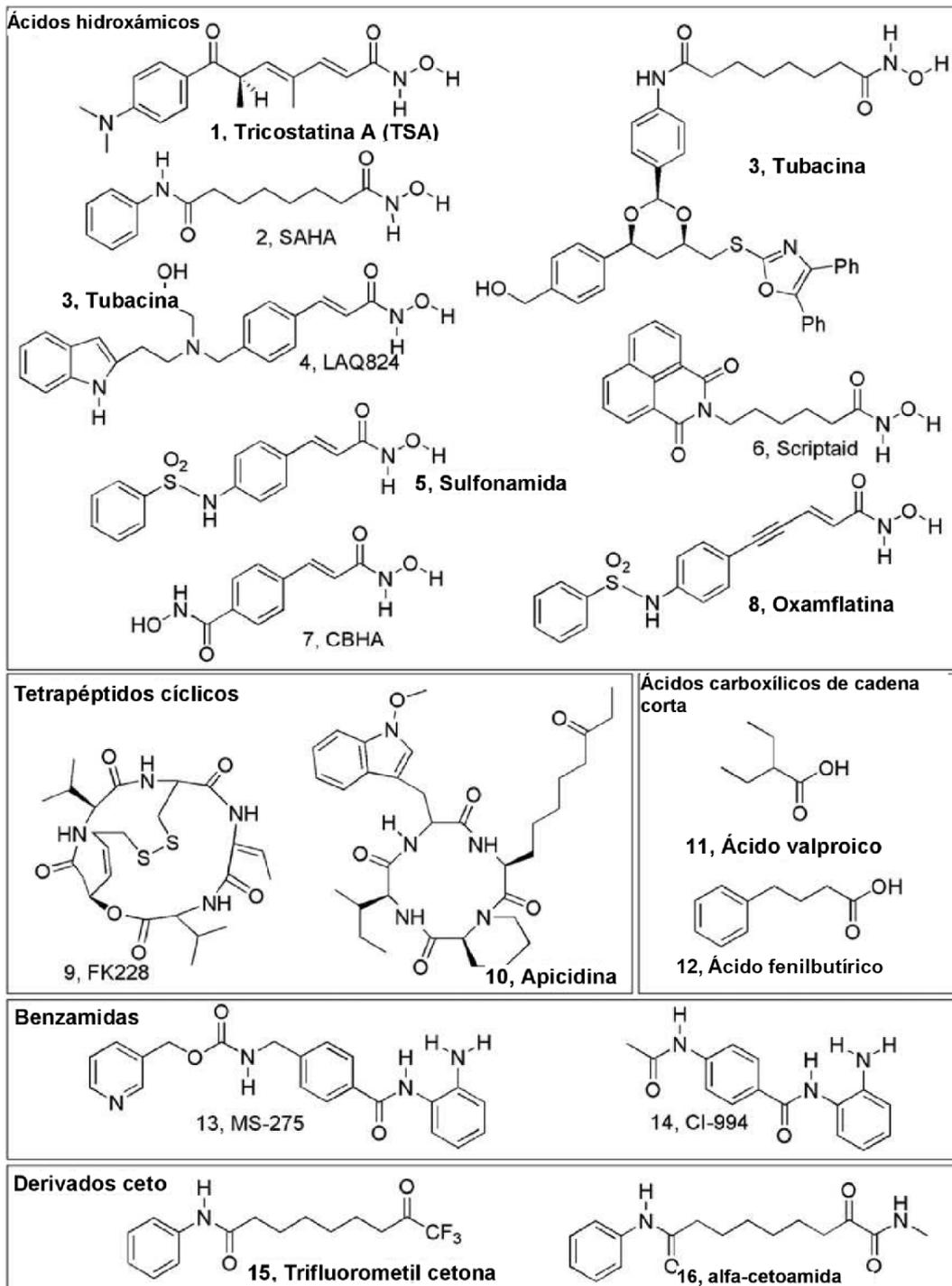
5. Mocetinostat (MGCD0103), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Balasubramanian y col., Cancer Letters 280: 211-221 (2009).
El mocetinostat, tiene la siguiente estructura y nombre químicos:



N-(2-Aminofenil)-4-[[[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]metil] benzamida

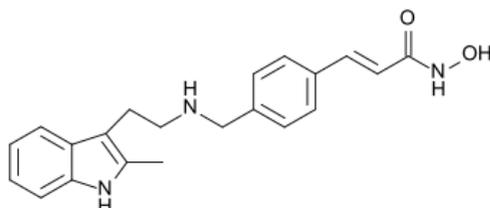
Ejemplos adicionales de tales inhibidores de HDAC se incluyen en Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116, particularmente los compuestos de la tabla 3 en la misma como se indican a continuación.

5



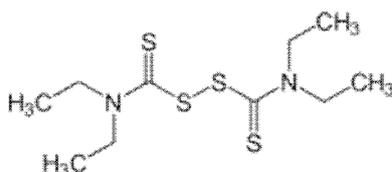
Los inhibidores de proteasoma son fármacos que bloquean la acción de proteasomas, complejos celulares que descomponen las proteínas, como la proteína p53. Varios inhibidores de proteasoma se comercializan o están siendo estudiados en el tratamiento de cáncer. Los inhibidores convenientes de la proteasoma para uso en combinación en el presente documento incluyen:

- 5 1. Bortezomib (Velcade®), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Adams J, Kauffman M (2004), Cancer Invest 22 (2): 304-11.
El bortezomib tiene la siguiente estructura y nombre químicos.



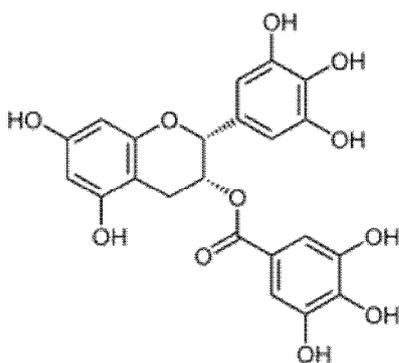
Ácido [(1*R*)-3-metil-1-((2*S*)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonyl)amino]propanoil)amino]butil]borónico

- 10 2. Disulfiram, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Bouma y col. (1998). J. Antimicrob. Chemother. 42 (6): 817-20.
El disulfiram tiene la siguiente estructura y nombre químicos.



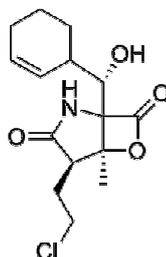
1,1',1'',1'''-[disulfanedilbis(carbonotioilnitrilo)]tetraetano

- 15 3. Galato de epigalocatequina (EGCG), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Williamson y col., (diciembre 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology 118 (6): 1369-74.
El galato de epigalocatequina tiene la siguiente estructura y nombre químicos.



[(2*R*,3*R*)-5,7-dihidroxi-2-(3,4,5-trihidroxifenil)croman-3-il]3,4,5-trihidroxibenzoato

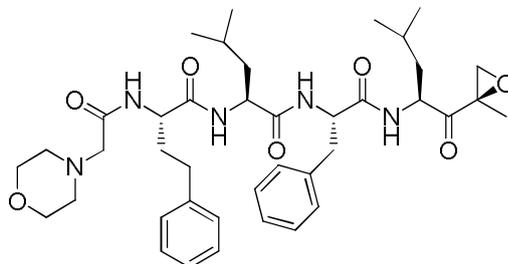
- 20 4. Salinosporamida A, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Feling y col., (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 42 (3): 355-7.
La salinosporamida A tiene la siguiente estructura y nombre químicos.



(4R,5S)-4-(2-cloroetil)-1-((1S)-ciclohex-2-enil(hidroxi)metil) -5-metil-6-oxa-2-azabicyclo3.2.0heptano-3,7-diona

5. Carfilzomib, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Kuhn DJ, y col., Blood, 2007, 110:3281-3290.

El carfilzomib tiene la siguiente estructura y nombre químicos.



5

(S)-4-metil-N-((S)-1-(((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinacetamido)-4-fenilbutanamido)pentanamida

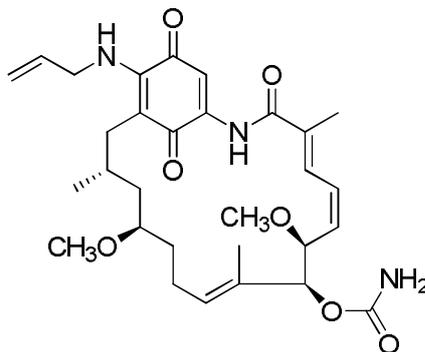
Las proteínas de choque calorífico de 70 kilodaltons (Hsp70s) y las proteínas de choque calorífico de 90 kilodaltons (Hsp90s) son familias de proteínas de choque calorífico expresadas ubicuamente. Las Hsp70s y las Hsp90s están sobreexpresadas en ciertos tipos de cáncer. Varios inhibidores de Hsp70s y Hsp90s están siendo estudiados en el tratamiento de cáncer. Los inhibidores adecuados de las Hsp70s y de las Hsp90s para uso en combinación en el presente documento incluyen:

10

1. 17-AAG(Geldanamicina), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Jia W y col. Blood. 2003 Sep 1;102(5):1824-32.

15

17-AAG(Geldanamicina) tiene la siguiente estructura y nombre químicos.

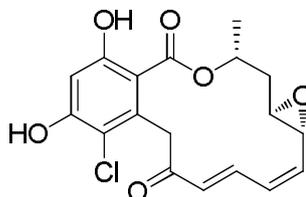


17-(Alilamino)-17-demetoxigeldanamicina

2. Radicol, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. (Lee y col., Mol Cell Endocrinol. 2002, 188,47-54)

20

El radicol tiene la siguiente estructura y nombre químicos.



(1aR,2Z,4E,14R,15aR)-8-cloro-9,11-dihidroxi-14-metil-15,15a-dihidro-1aH-benzo[c]oxireno[2,3-k][1]oxacicotetradecin-6,12(7H,14H)-diona

25

Inhibidores del metabolismo del cáncer - Muchas células de tumor muestran un metabolismo notablemente diferente a ese de los tejidos normales. Por ejemplo, la tasa de glicólisis, el procedimiento metabólico que convierte glucosa a piruvato, aumenta, y el piruvato generado se reduce a lactato, más que ser oxidado después en las mitocondrias a través del ciclo del ácido tricarbónico (TCA). Este efecto a menudo se ve aún en condiciones aeróbicas y es conocido como el Efecto de Warburg.

La lactato deshidrogenasa A (LDH-A) una isoforma de la lactato deshidrogenasa expresada en las células del

músculo, juega un papel esencial en el metabolismo celular del tumor al realizar la reducción del piruvato a lactato, que entonces puede ser exportado fuera de la célula. La enzima ha demostrado ser sobrerregulada en muchos tipos de tumor. La alteración del metabolismo de la glucosa descrita en el efecto de Warburg es crítica para el crecimiento y la proliferación de células de cáncer y el abatimiento del LDH-A usando ARN-i ha demostrado llevar a una

5

D. A. Tennant y col., Nature Reviews, 2010, 267.

P. Leder, y col., Cancer Cell, 2006, 9, 425.

Altos niveles de ácido graso sintasa (FAS) han sido encontrados en las lesiones precursoras del cáncer. La inhibición farmacológica del FAS afecta la expresión de los oncogenes clave involucrados tanto en el desarrollo

10

como en el mantenimiento del cáncer.
Alli y col. Oncogene (2005) 24, 39-46. doi:10,1038

Los inhibidores del metabolismo del cáncer, incluyendo inhibidores de LDH-A e inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos (o inhibidores de FAS), son adecuados para uso en combinación con los compuestos de esta invención.

15

En una realización, el procedimiento de tratamiento del cáncer de la invención reclamada incluye la coadministración de un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes de alquilación, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la trayectoria de transducción de señal, inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, inhibidores de la señalización del ciclo celular; inhibidores de proteasoma; e inhibidores del metabolismo del cáncer.

20

Experimentales

Esquemas

25

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por los procedimientos resumidos en el Esquema 1 a continuación.

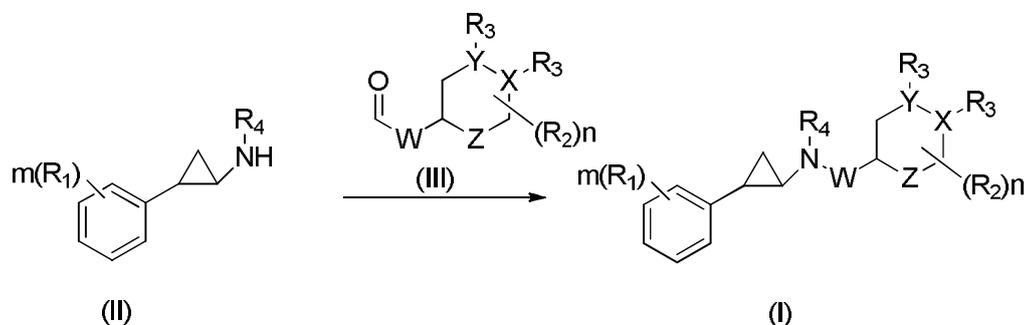
Las fórmulas y las designaciones del grupo R usadas en los esquemas siguientes pretenden ser utilizados solo para esta sección. Los compuestos de la fórmula (II) y (III) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse utilizando técnicas convencionales en la técnica. Una persona experta en la técnica comprende que los compuestos

30

ejemplificados a continuación pueden existir en la forma de sal de clorhidrato si se usa HCl en el último paso de la preparación.
Los compuestos de fórmula (II) y (III) pueden reaccionar en condiciones tradicionales de aminación reductiva para dar compuestos de la fórmula (I). La reacción de adición se realiza típicamente utilizando un disolvente aprótico polar tal como dicloroetano o tetrahidrofurano en la presencia de un ácido tal como ácido acético. El ácido está

35

Esquema 1

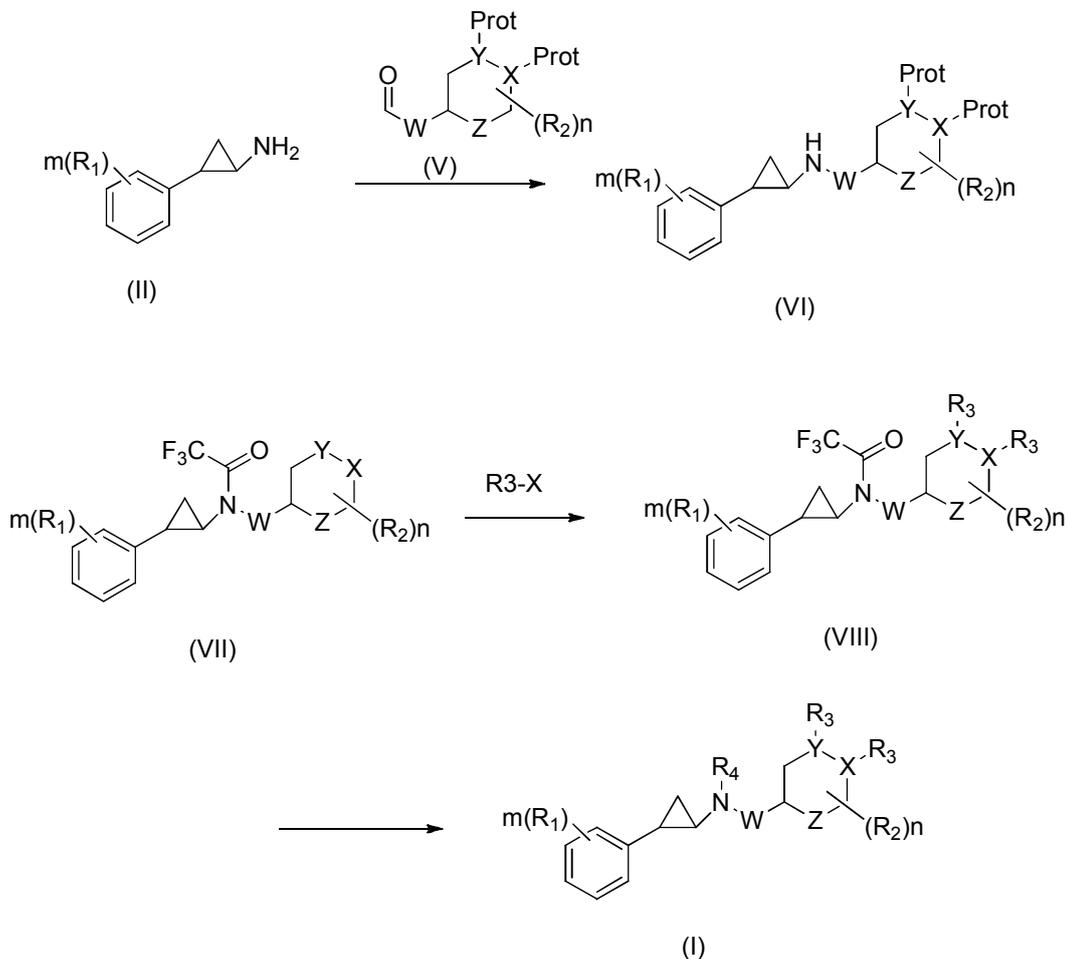


40

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse convenientemente por los procedimientos resumidos en el Esquema 2, comenzando con una fenil ciclopropilamina (II) apropiada y un aldehído apropiadamente protegido (V). La aminación reductiva de la amina (II) con aldehído (V) da el intermediario (VI). Después, la amina puede protegerse. Después, el grupo X o Y puede desprotegerse para permitir la funcionalización con el sustituyente R₃ apropiado para dar los compuestos de la fórmula (VIII). Después, la amina puede desprotegerse y funcionalizarse con un grupo R₄.

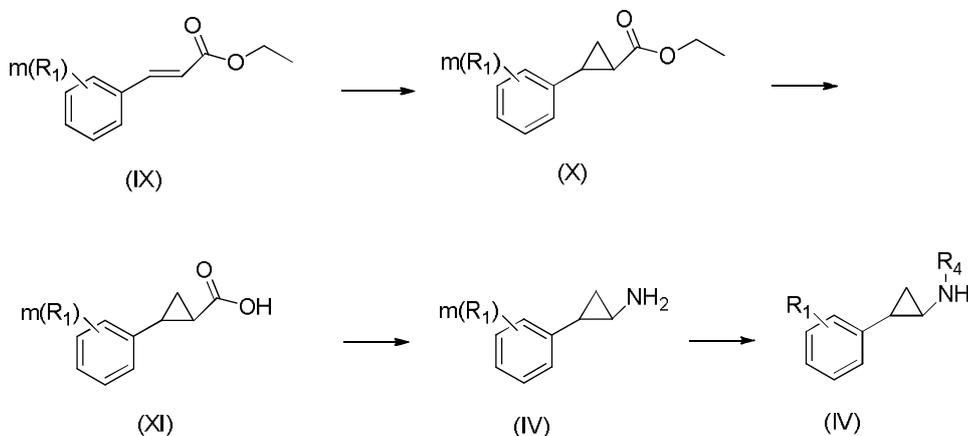
45

Esquema 2



5 Los compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden sintetizarse tal como se resumió en el Esquema 3. Comenzando de un cinamato, puede realizarse una ciclopropanación en condiciones estándar tal como la reacción de diazometano con $Pd(OAc)_2$ para dar compuestos de fórmula (X). Este éster es entonces saponificado para dar los ácidos de fórmula (XI) que entonces reaccionan en condiciones estándar de reordenamiento de Curtius para dar los compuestos deseado de fórmula (IV). Los compuestos de fórmula (IV) pueden convertirse a los compuestos de fórmula (II) en condiciones estándar.

Esquema 3

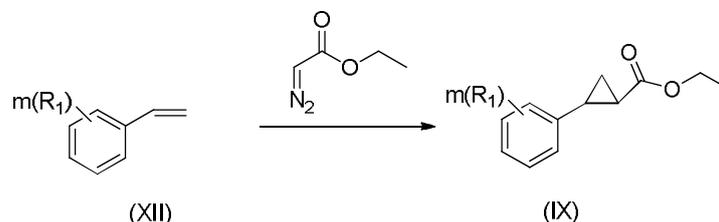


10

Alternativamente, los compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden sintetizarse tal como se resume en el Esquema 4. Comenzando de un estireno, puede realizarse una ciclopropanación en condiciones estándar tales como la reacción de diazometano con $Pd(OAc)_2$ para dar los compuestos de la fórmula (IX). Después, estos pueden modificarse

como en el Esquema 3.

Esquema 4



Los siguientes ejemplos químicos son solo para propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Los compuestos fueron nombrados usando el software ACD Name (Advanced Chemistry Development, www.acdlabs.com). Todos los compuestos tienen $PI_{C_{50}}$ mayor que 4,7 para el ensayo bioquímico descrito anteriormente.

Un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo de PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) se opera mediante ionización por electro-rocido en el modo de detección de iones positivo. El gas nebulizante se generó de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA; www.parker.com) y se suministró a 4,55 kg/cm² (65 psi) y el gas de cortina fue nitrógeno de alta pureza suministrado de un recipiente de nitrógeno líquido Dewar a 3,5 kg/cm² (50 psi). El voltaje aplicado a la aguja por electro-rocido es de 4,8 kV. El orificio se fija en 25 V y el espectrómetro de masas se analiza a una velocidad de 0,5 exploración/segundo con una masa de paso de 0,2 amu y recopilación de datos de perfil.

Procedimiento A, LCMS. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masa usando un automuestreador CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipado con una jeringa Hamilton de 10 ul que realizó la inyección en una válvula de inyección de 10 puertos. La bomba HPLC es un Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) operado en 0,3 ml/min y un gradiente lineal de A al 4,5 % a B al 90 % en 3,2 minutos con una retención de 0,4 minutos. La fase móvil estuvo compuesta de 100 % (H₂O 0,02 % TFA) en el recipiente A y 100 % (CH₃CN 0,018 % TFA) en el recipiente B. La fase estacionaria es Aquasil (C18) y las dimensiones de la columna son 1 mm x 40 mm. La detección fue por UV a 214 nm, difracción de luz evaporativa (ELSD) y MS.

Procedimiento B, LCEM. Como alternativa, un sistema HPLC analítico de Agilent 1100 con un LC/EM se utiliza y operado en 1 ml/min y un gradiente lineal de A al 5 % a B al 100 % en 2,2 minutos manteniendo constante durante 0,4 minutos. La fase móvil se compone por 100 % (H₂O 0,02 % TFA) en el recipiente A y 100 % (CH₃CN 0,018 % TFA) en el recipiente B. La fase estacionaria es Zorbax (C8) con un tamaño de partícula de 3,5 um y las dimensiones de la columna son de 2,1 mm x 50 mm. La detección es por UV en 214 nm, dispersión de luz por evaporación (ELSD) y EM.

Procedimiento B, LCEM. Alternativamente, se utiliza un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar de (50 x 4,6 mm, 5 μm). HPLC se realiza en un sistema UPLC serie Agilent 1200 equipado con columna Zorbax SB-C18 (50 x 4,6 mm, 1,8 μm) eluyendo con CH₃CN: regulador de pH de acetato de amonio. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

Los espectros de RMN ¹H (en lo siguiente "RMN") se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker AVANCE 400 MHz, con un gobernador ACD Spect ver 10 usado para reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s=singulete, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, m=multiplete, dd = doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes etc. y a indica una señal amplia.

HPLC analítica: Los productos se analizaron por el sistema de cromatografía analítica de Agilent 1100, con una columna de 4,5 x 75 mm Zorbax XDB-C18 (3,5 um) a 2 ml/min con un gradiente de 4 min de CH₃CN al 5 % 5 % (ácido fórmico 0,1 %) a CH₃CN al 95 % (ácido fórmico 0,1 %) en H₂O (ácido fórmico 0,1 %) y se mantiene 1 minuto.

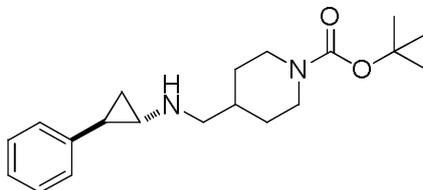
HPLC preparativa: Los productos se purificaron usando un sistema de cromatografía preparativa Gilson con una columna 75 x 30 mm I. D. YMC CombiPrep ODS-A (5 um) (www.waters.com) a 50 ml/min con un gradiente de 10 min de CH₃CN al 5 % (ácido fórmico al 0,1 %) a CH₃CN al 95 % (ácido fórmico al 0,1 %) en H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) y manteniendo durante 2 min; alternativamente, los productos se purificaron usando un sistema de cromatografía preparativa Agilent 1100, con una columna 100 x 30 mm Gemini C18 (5 um) a 60 ml/min con un gradiente de 10 min de CH₃CN al 5 % (ácido fórmico al 0,1 %) a CH₃CN al 95 % (ácido fórmico al 0,1 %) en H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) y manteniendo durante 2 min.

La cromatografía de fase normal preparativa se realizó usando un sistema Analogix IntelliFlash 280 o 310 con columnas SuperFlash Septra Si 50. Alternativamente se usó un sistema ISCO Companion. Alternativamente, se realizó HPLC de fase inversa en un Agilent usando una columna Zorbax SB - C18 (21,2 x 250 mm, 7 μm) eluyendo con amortiguador de CH₃CN: amoniaco (10 μM) a pH 6,8.

Los ejemplos correspondientes a los compuestos que no se reivindican se incluyen como ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

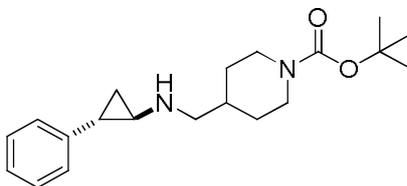
4-({[*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 5 A una solución de 1,1-dimetiletil-4-formil-1-piperidincarboxilato (1,2 g, 5,63 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (20 ml) y ácido acético (0,322 ml, 5,63 mmol) se le añadió [*trans*-2-fenilciclopropil]amina (1,499 g, 11,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,77 g, 22,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. Se añadieron agua (10 ml) seguido de diclorometano (20 ml). Las
- 10 capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El sólido se suspendió en la mezcla de acetonitrilo/dietil éter 1:1, se sonicó, se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. Se aisló 4-({[*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,1 g, 3,16 mmol, 56,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,38 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,01 (dt, *J* = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,81 (t, *J* = 2,02 Hz, 2H), 2,54 (ddd, *J* = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 1,88 - 2,08 (m, *J* = 3,54, 7,41, 7,41, 11,29, 11,29 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 12,38 Hz, 2H), 1,56 (ddd, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H), 1,23 (qd, *J* = 4,29, 12,46 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,76 min; MS (ESI): 331,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

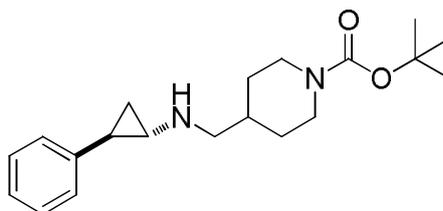
4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 20 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando [(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amina ((-) isómero) (94 mg, 0,703 mmol) se produjo 4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (92 mg, 0,264 mmol, 56,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,63 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,01 (dt, *J* = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,81 (s a, 2H), 2,53 (ddd, *J* = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 1,97 (ddd, 1H), 1,80 (d, *J* = 12,13 Hz, 2H), 1,55 (ddd, *J* = 4,29, 6,63, 10,55 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,36 - 1,45 (m, 1H), 1,23 (qd, *J* = 4,29, 12,38 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,78 min; MS (ESI): 331,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

4-({[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

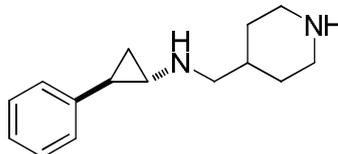


- 30 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando [(1S,2R)-2-fenilciclopropil]amina ((+) isómero) (94 mg, 0,703 mmol) se produjo 4-({[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (85 mg, 0,244 mmol, 52,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,88 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,01 (dt, *J* = 4,07, 7,77 Hz, 1H), 2,81 (s a, 2H), 2,52 (ddd, *J* = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 1,96 (ddd, *J* = 3,92, 7,52, 11,31 Hz, 1H), 1,80 (d, *J* = 12,13 Hz, 2H), 1,54 (ddd, *J* = 4,29, 6,63, 10,55 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,42 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H), 1,23 (qd, *J* = 4,42, 12,42 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,78 min; MS

(ESI): 331,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

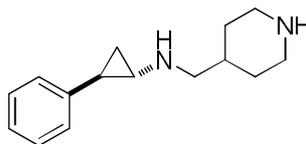
[trans-2-fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina



- 5 A una solución de 4-({[trans-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 1) (50 mg, 0,151 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió HCl 1 M (1 ml, 32,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se evaporó. Se aisló [trans-2-fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina (25 mg, 0,089 mmol, 58,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,45 (m, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 3H), 3,47 (d, J = 13,39 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 2,96 - 3,14 (m, 3H), 2,63 (ddd, J = 3,66, 6,63, 10,42 Hz, 1H), 2,04 - 2,26 (m, 3H), 1,49 - 1,70 (m, 3H), 1,35 - 1,46 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,39 min; MS (ESI): 231,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

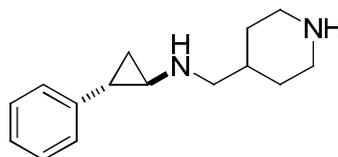
[(1S,2R)-2-fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina



- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 4 usando 4-({[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 3, 50 mg, 0,151 mmol) se produjo [(1S,2R)-2-fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina (32 mg, 0,114 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 3,47 (d, J = 13,14 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,00 - 3,13 (m, 3H), 2,62 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,14 - 2,28 (m, J = 3,95, 3,95, 7,45, 11,18 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 14,15 Hz, 2H), 1,49 - 1,69 (m, 3H), 1,42 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,44 min; MS (ESI): 231,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

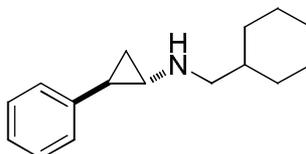
[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina



- 25 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 4 usando 4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 2, 60 mg, 0,182 mmol) se produjo [(1R,2S)-2-fenilciclopropil](4-piperidinilmetil)amina (41 mg, 0,146 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 3,47 (d, J = 13,39 Hz, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,89 - 3,13 (m, 3H), 2,60 (ddd, J = 3,79, 6,57, 10,36 Hz, 1H), 2,13 - 2,28 (m, J = 3,85, 3,85, 7,61, 11,21 Hz, 1H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,49 - 1,71 (m, 3H), 1,35 - 1,48 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,44 min; MS (ESI): 231,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

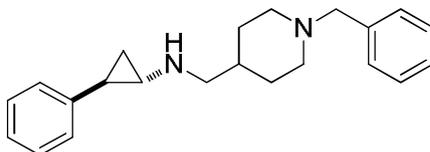
trans-N-(ciclohexilmetil)-2-fenilciclopropanamina



A la solución de ciclohexanocarbaldehído (59,5 mg, 0,530 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) y ácido acético (0,061 ml, 1,061 mmol) se le añadió clorhidrato de *trans*-2-fenilciclopropil]amina (180 mg, 1,061 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (450 mg, 2,122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. Se añadieron agua (10 ml) seguido de acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó en HPLC preparativa (gradiente de AcCN del 5 al 70 %:H₂O gradiente con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. Las fracciones combinadas se neutralizaron con NH₄OH ac., se concentraron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se aisló *trans*-N-(ciclohexilmetil)-2-fenilciclopropanamina (40 mg, 0,166 mmol, 31,2 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 2,55 (dd, *J* = 1,52, 6,82 Hz, 2H), 2,24 - 2,34 (m, 1H), 1,92 (ddd, *J* = 3,28, 6,00, 9,41 Hz, 1H), 1,61 - 1,86 (m, 5H), 1,44 - 1,58 (m, *J* = 3,41, 3,41, 7,23, 10,97, 14,64 Hz, 1H), 1,14 - 1,40 (m, 3H), 1,07 (dt, *J* = 4,86, 9,47 Hz, 1H), 0,83 - 1,04 (m, 3H); LC-MS Tr = 0,71 min; MS (ESI): 230,4 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 8

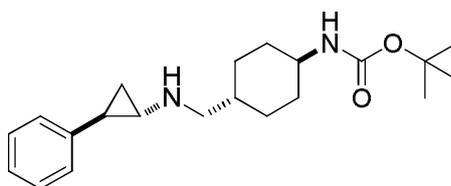
[*trans*-2-fenilciclopropil]{{1-(fenilmetil)-4-piperidinil}metil}amina



Seguendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando 1-(fenilmetil)-4-piperidincarbaldéhído (108 mg, 0,326 mmol, 0,530 mmol) se produjo [*trans*-2-fenilciclopropil]{{1-(fenilmetil)-4-piperidinil}metil}amina (110 mg, 0,326 mmol, 61,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,56 - 7,65 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,54 (d, *J* = 9,85 Hz, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,04 - 3,16 (m, 2H), 3,03 (dt, *J* = 3,88, 7,64 Hz, 1H), 2,61 (ddd, *J* = 3,66, 6,44, 10,11 Hz, 1H), 2,03 - 2,28 (m, 3H), 1,53 - 1,80 (m, 3H), 1,40 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,52 min; MS (ESI): 321,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 9

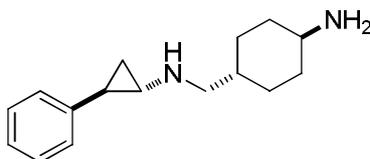
[*trans*-4-({[*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Seguendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando (*trans*-4-formilciclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (121 mg, 0,530 mmol) se produjo [*trans*-4-({[*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (62 mg, 0,171 mmol, 32,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 2,97 (dt, *J* = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,47 (ddd, *J* = 3,66, 6,51, 10,29 Hz, 1H), 1,94 - 2,04 (m, 2H), 1,83 - 1,93 (m, 2H), 1,70 (ddd, *J* = 3,41, 7,33, 10,99 Hz, 1H), 1,35 - 1,56 (m, 11H), 1,04 - 1,32 (m, 4H); LC-MS Tr = 0,81 min; MS (ESI): 345,2 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 10

trans-4-({[*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)ciclohexanamina

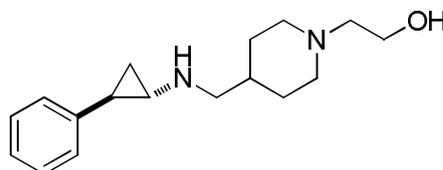


Seguendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 4 usando [*trans*-4-({[*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (50 mg, 0,145 mmol) se produjo *trans*-4-({[*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)ciclohexanamina (42 mg, 0,142 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 3,06 -

3,18 (m, 3H), 3,00 (dt, $J = 4,14, 7,64$ Hz, 1H), 2,57 (ddd, $J = 3,79, 6,57, 10,36$ Hz, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,01 (dd, $J = 3,03, 13,64$ Hz, 2H), 1,71 - 1,92 (m, 1H), 1,58 (ddd, $J = 4,55, 6,57, 10,61$ Hz, 1H), 1,34 - 1,54 (m, 3H), 1,14 - 1,33 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,51 min; MS (ESI): 245,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

5 2-(4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etanol



a) 4-((2,2,2-Trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 A la solución de 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 1, 600 mg, 1,816 mmol) en cloroformo (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,759 ml, 5,45 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,282 ml, 1,997 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron Na₂CO₃ 1 M (2 ml) seguido de 2 ml de diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se aisló 4-((2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 1,559 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 1,26$ Hz, 2H), 3,21 - 3,63 (m, 2H), 3,09 - 3,18 (m, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 1H), 2,68 (t, $J = 12,25$ Hz, 2H), 2,29 - 2,43 (m, 1H), 1,84 - 2,03 (m, $J = 3,66, 7,47, 7,47, 11,21$ Hz, 1H), 1,57 - 1,72 (m, 2H), 1,48 - 1,56 (m, 1H), 1,45 - 1,49 (m, 9H), 1,19 (td, $J = 3,66, 12,06$ Hz, 2H); LC-MS Tr = 1,27 min; MS (ESI): 426,7 [M+H]⁺.

b) 2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida

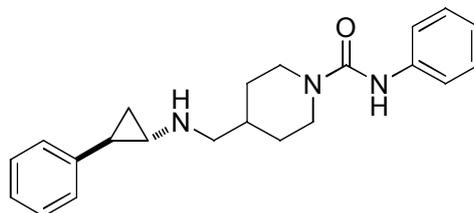
20 A la solución de 4-((2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 1,641 mmol) en cloroformo (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó y después se añadieron 2 ml de Na₂CO₃ 1 M (2 ml) seguidos de 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se aisló 2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (450 mg, 1,310 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 7,33$ Hz, 1,5H), 7,08 (d, $J = 7,33$ Hz, 1,5H), 3,35 - 3,49 (m, 1,7H), 3,10 - 3,22 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 0,8H), 2,52 - 2,67 (m, 2H), 2,30 - 2,44 (m, 0,8H), 1,75 - 2,10 (m, 2,3H), 1,59 - 1,75 (m, 2,4H), 1,39 - 1,58 (m, 2H), 1,13 - 1,38 (m, 2,5H); LC-MS Tr = 0,70 min; MS (ESI): 327,2 [M+H]⁺.

30 c) 2,2,2-Trifluoro-N-((1-(2-hidroxi)etil)piperidin-4-il)metil)-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida

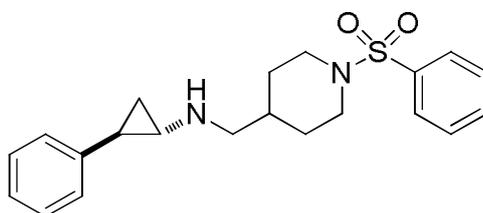
35 A la solución de 2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (60 mg, 0,184 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron carbonato de potasio (76 mg, 0,552 mmol) seguido de 2-bromoetanol (29,9 mg, 0,239 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Se aisló 2,2,2-trifluoro-N-((1-(2-hidroxi)etil)piperidin-4-il)metil)-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (40 mg, 0,103 mmol, 55,8 % de rendimiento) se aisló en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,07 - 7,37 (m, 5H), 3,75 - 3,87 (m, 2H), 3,57 - 3,66 (m, 1H), 3,49 - 3,57 (m, 1H), 3,46 (t, $J = 6,06$ Hz, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 3H), 3,19 (t, $J = 3,79$ Hz, 1H), 2,78 - 3,04 (m, 2H), 2,56 - 2,76 (m, 1H), 2,48 (ddd, $J = 3,54, 6,51, 10,17$ Hz, 1H), 1,96 - 2,15 (m, 1H), 1,87 (td, $J = 2,91, 10,80$ Hz, 2H), 1,63 (dt, $J = 5,24, 10,23$ Hz, 1H), 1,39 - 1,57 (m, 3H); LC-MS Tr = 0,76 min; MS (ESI): 371,2 [M+H]⁺.

40 d) 2-(4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etanol

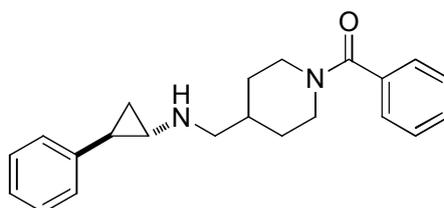
45 A la solución de 2,2,2-trifluoro-N-((1-(2-hidroxi)etil)piperidin-4-il)metil)-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (40 mg, 0,108 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió NaOH 1 M (1 ml, 1,000 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después, se añadió 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó en HPLC preparativa (gradiente de AcCN del 5 al 70 :H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. Las fracciones combinadas se neutralizaron con NH₄OH ac., se concentraron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se aisló 2-(4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etanol (10 mg, 0,035 mmol, 32,1 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 3,70 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 2,61 (d, $J = 6,82$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 1H), 2,02 - 2,16 (m, 2H), 1,92 (ddd, $J = 3,28, 5,87, 9,28$ Hz, 1H), 1,69 - 1,85 (m, 2H), 1,49 - 1,64 (m, $J = 3,54, 7,48, 7,48, 14,84$ Hz, 1H), 1,20 - 1,36 (m, 2H), 1,08 (dt, $J = 4,77, 9,41$ Hz, 1H), 1,01 (dt, $J = 5,59, 7,26$ Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,48 min; MS (ESI): 275,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 12N-fenil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxamida

5 A la solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (60 mg, 0,184 mmol) (Ejemplo 11b) en cloroformo (2 ml) se le añadió isocianatobenceno (0,030 ml, 0,276 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió la solución saturada de NH₄Cl y las capas se separaron. La capa orgánica se evaporó y el aceite se disolvió en etanol (2 ml) y se añadieron 0,5 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se evaporó. El aceite se purificó en HPLC preparativa (gradiente de AcCN del 5 al 70 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. Las fracciones combinadas se neutralizaron con NH₄OH ac., se concentraron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se aisló N-fenil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxamida (54 mg, 0,147 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,20 - 7,31 (m, 4H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 4,20 (d, J = 12,63 Hz, 2H), 2,79 - 3,01 (m, 2H), 2,65 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 2,28 - 2,45 (m, 1H), 1,95 (ddd, J = 3,16, 5,94, 9,35 Hz, 1H), 1,70 - 1,90 (m, 3H), 1,14 - 1,31 (m, 2H), 1,10 (dt, J = 4,86, 9,47 Hz, 1H), 1,03 (dt, 1H); LC-MS Tr = 0,56 min; MS (ESI): 350,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 13trans-2-fenil-N-((1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina

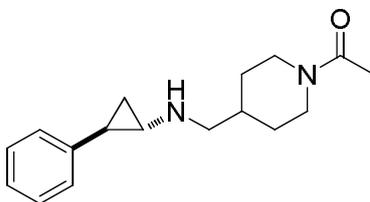
20 A la solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (100 mg, 0,306 mmol) (Ejemplo 11b) en cloroformo (2 ml) se le añadió piridina (0,099 ml, 1,226 mmol) seguido de cloruro de bencensulfonyl (0,059 ml, 0,460 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió la solución saturada de NH₄Cl y las capas se separaron. La capa orgánica se evaporó y el aceite se disolvió en etanol (2 ml) y se añadieron 0,5 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se evaporó. El aceite se purificó en HPLC preparativa (gradiente de AcCN del 5 al 70 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. Las fracciones combinadas se neutralizaron con NH₄OH ac., se concentraron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se aisló trans-2-fenil-N-((1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina (10 mg, 0,026 mmol, 8,37 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,76 - 7,85 (m, 2H), 7,65 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,66 (m, 2H), 7,15 - 7,28 (m, 2H), 7,06 - 7,16 (m, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 3,77 (d, J = 12,13 Hz, 2H), 2,57 (dd, J = 1,26, 6,82 Hz, 2H), 2,13 - 2,35 (m, 3H), 1,72 - 1,97 (m, 3H), 1,36 - 1,54 (m, J = 3,73, 3,73, 7,33, 7,33, 14,78 Hz, 1H), 1,14 - 1,35 (m, 2H), 0,90 - 1,10 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,76 min; MS (ESI): 370,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 14fenil(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

A la solución de 2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (90 mg, 0,276 mmol) (Ejemplo 11b) en cloroformo (2 ml) se le añadió trietilamina (0,115 ml, 0,827 mmol) seguido de cloruro de benzoílo (0,053 ml, 0,414 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y las capas se separaron. La capa orgánica se evaporó y el aceite se disolvió en etanol (2 ml) y se añadieron 0,5 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se evaporó. El aceite se purificó en HPLC preparativa (gradiente de AcCN del 5 al 70 :H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones combinadas se neutralizaron con NH₄OH ac., se concentraron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se aisló fenil(4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metanona (45 mg, 0,128 mmol, 46,3 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,44 - 7,50 (m, 3H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 4,66 (d, *J* = 12,88 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 12,63 Hz, 1H), 3,03 - 3,22 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 12,51 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 3,03, 6,32 Hz, 2H), 2,22 - 2,37 (m, 1H), 1,80 - 2,05 (m, 3H), 1,74 (d, *J* = 13,14 Hz, 1H), 1,12 - 1,40 (m, 2H), 1,09 (dt, *J* = 4,86, 9,47 Hz, 1H), 0,98 - 1,05 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,81 min; MS (ESI): 335,3 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 15

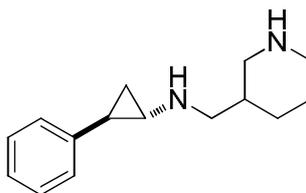
1-(4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etanona



Seguendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 14 usando cloruro de acetilo (0,030 ml, 0,414 mmol) se produjo 1-(4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etanona (28 mg, 0,098 mmol, 35,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 4,53 (dd, *J* = 2,02, 13,14 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 1,64, 13,52 Hz, 1H), 3,02 - 3,20 (m, 1H), 2,48 - 2,73 (m, 3H), 2,27 - 2,42 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (ddd, *J* = 3,41, 5,94, 9,35 Hz, 1H), 1,72 - 1,88 (m, 3H), 1,12 - 1,27 (m, 1H), 1,09 (dt, *J* = 4,86, 9,47 Hz, 2H), 0,98 - 1,06 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,55 min; MS (ESI): 273,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 16

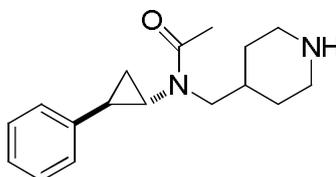
[*trans*-2-fenilciclopropil](3-piperidinilmetil)amina



Seguendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 4 usando 3-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (84 mg, 0,254 mmol) se produjo [*trans*-2-fenilciclopropil](3-piperidinilmetil)amina (68 mg, 0,242 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 3H), 3,54 (d, *J* = 11,37 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 13,64 Hz, 1H), 3,11 - 3,31 (m, 2H), 3,04 (dd, *J* = 3,66, 8,21 Hz, 1H), 2,97 (td, *J* = 3,54, 13,14 Hz, 1H), 2,86 (t, *J* = 12,13 Hz, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,36 (ddd, *J* = 4,29, 7,39, 11,05 Hz, 1H), 1,95 - 2,17 (m, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 1H), 1,65 (dddd, *J* = 2,15, 4,48, 6,54, 10,58 Hz, 1H), 1,24 - 1,53 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,49 min; MS (ESI): 231,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

N-(*trans*-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida

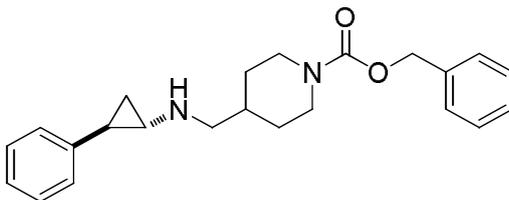


a) 4-((N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

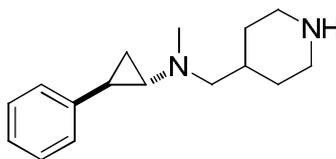
A una solución de 4-((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 1, 80 mg, 0,242 mmol) en cloroformo (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,067 ml, 0,484 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,022 ml, 0,315 mmol). La solución se agitó durante 1 hora y después se añadió agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después la solución se evaporó. 4-((N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,198 mmol, 82 % de rendimiento) se aisló en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,03 - 4,25 (m, 2H), 3,53 (dd, *J* = 7,58, 13,64 Hz, 1H), 3,06 - 3,25 (m, 1H), 2,78 - 2,87 (m, 1H), 2,61 - 2,77 (m, 2H), 2,22 (td, *J* = 2,65, 4,86 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,82 - 1,98 (m, 1H), 1,54 - 1,72 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36 - 1,45 (m, 2H), 1,06 - 1,25 (m, 2H); LC-MS Tr = 1,09 min; MS (ESI): 373,0 [M+H]⁺.

b) N-(*trans*-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida

Una solución de 4-((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,215 mmol) en cloroformo (3 ml) y ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml) se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el aceite se dividió entre Na₂CO₃ 1 M y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se aisló N-(*trans*-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (48 mg, 0,159 mmol, 73,8 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,27 - 7,39 (m, 2H), 7,11 - 7,26 (m, 3H), 3,51 (dd, *J* = 7,71, 13,52 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 6,95, 13,52 Hz, 1H), 3,04 - 3,18 (m, 2H), 2,92 - 3,02 (m, 1H), 2,53 - 2,71 (m, 2H), 2,33 (ddd, *J* = 3,54, 6,51, 9,92 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,84 - 2,00 (m, 1H), 1,63 - 1,82 (m, 2H), 1,37 - 1,60 (m, 2H), 1,02 - 1,38 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,60 min; MS (ESI): 273,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 184-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de clorhidrato de *trans*-2-fenilciclopropanamina (1,087 g, 6,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se le añadieron carbonato de potasio (1,771 g, 12,81 mmol) seguido de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1 g, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió agua (80 ml) seguido de 80 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó vía columna de gel de sílice (DCM a 100 % EtOAc). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron. El aceite se purificó además en HPLC preparativa (5 a 70 % AcCN: H₂O gradiente con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. Las fracciones combinadas se neutralizaron con NH₄OH ac., se concentraron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se aisló 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 0,391 mmol, 12,21 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,28 - 7,41 (m, 5H), 7,18 - 7,27 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,00 - 4,29 (m, 2H), 2,67 - 2,97 (m, 2H), 2,61 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H), 2,26 - 2,36 (m, 1H), 1,92 (ddd, *J* = 3,28, 5,87, 9,28 Hz, 1H), 1,64 - 1,84 (m, 3H), 0,91 - 1,24 (m, 4H); LC-MS Tr = 0,83 min; MS (ESI): 365,5 [M+H]⁺.

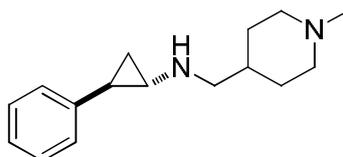
Ejemplo 194-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidina

A una solución de 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 1, 100 mg, 0,303 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-dimetilformamida (DMF) (0,5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (125 mg, 0,908 mmol) seguido de yodometano (0,038 ml, 0,605 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó. El aceite se purificó en HPLC preparativa (gradiente de AcCN del 5 al 70 %: H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron.

Las fracciones combinadas se neutralizaron con NH_4OH ac., se concentraron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El aceite se disolvió en 2 ml de dioxano y 1 ml de HCl. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 min y después se evaporó a sequedad. Se aisló 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidina (12 mg, 0,041 mmol, 13,41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,35 (d, $J = 4,29$ Hz, 2H), 7,14 - 7,30 (m, 3H), 3,47 (d, $J = 13,14$ Hz, 2H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 3,12 - 3,27 (m, 2H), 3,09 (d, $J = 8,34$ Hz, 3H), 2,89 - 3,05 (m, 1H), 2,77 - 2,89 (m, 1H), 2,04 - 2,52 (m, 3H), 1,83 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 1,37 - 1,73 (m, 3H); LC-MS Tr = 0,38 min; MS (ESI): 245,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20

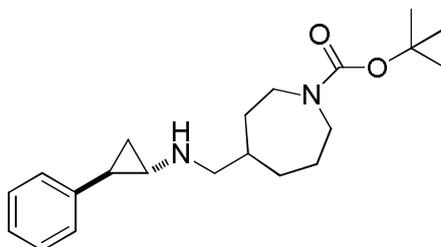
10 [(1-Metil-4-piperidinil)metil][*trans*-2-fenilciclopropil]amina



15 Una mezcla de [*trans*-2-fenilciclopropil]amina (540 mg, 4,05 mmol), 1-metil-4-piperidincarbaldéido (506 mg, 3,98 mmol) y AcOH (1 μl , 0,017 mmol) en cloroformo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (947 mg, 4,47 mmol) y la agitación continuó durante 18 horas. Tras la finalización, se añadió NaHCO_3 saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con THF- CHCl_3 (2x50 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se adsorbió en sílice y se purificó a través de cromatografía en columna en el ISCO Companion (gradiente 80:20:2 [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$] del 0 - 100 %/ CHCl_3 ; columna de 40 g) para obtener el compuesto puro final (166 mg, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) $m/z = 245$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,17 - 7,27 (m, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 2H), 2,64 - 2,77 (m, 2H), 2,41 - 2,49 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,18 (ddd, $J = 3,28, 4,23, 7,14$ Hz, 1H), 2,08 - 2,15 (m, 3H), 1,70 - 1,83 (m, 2H), 1,57 - 1,70 (m, 2H), 1,30 (ddd, $J = 4,29, 7,26, 10,93$ Hz, 1H), 1,01 - 1,16 (m, 2H), 0,86 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 21

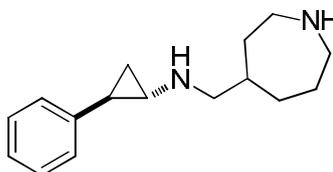
25 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



30 Una mezcla de [*trans*-2-fenilciclopropil]amina (496 mg, 3,72 mmol), 4-formilhexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (871 mg, 3,83 mmol) y AcOH (1 μl , 0,017 mmol) en cloroformo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (950 mg, 4,48 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas. Tras la finalización, se añadió NaHCO_3 saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con THF- CHCl_3 (2x50 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó a través de cromatografía en columna en el ISCO Companion (gradiente 80:20:2 [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$] del 0 - 40 %/ CHCl_3 ; columna de 40 g) para proporcionar el producto deseado (168 mg, 12 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido LC-MS (ES) $m/z = 345$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 22

35 N-(Hexahidro-1H-azepin-4-ilmetil)-*trans*-2-fenilciclopropanamina

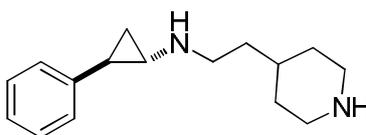


Se añadió cloroformo (50 ml) a un matraz de fondo redondo de 200 ml que contenía 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)azepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (49,4 mg, 0,143 mmol) para dar una suspensión. Se

añadió HCl/1,4-Dioxano (12 ml, 48,0 mmol) y la mezcla se agitó 18 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización, el residuo se adsorbió directamente en sílice y se purificó a través de cromatografía en columna en el ISCO Companion (gradiente 80:20:2 [CHCl₃/MeOH/NH₄OH] del 0 - 100 %/CHCl₃; columna de 4 g). Las fracciones se recolectaron, los disolventes se retiraron y el residuo resultante se tomó en MeOH (2 ml). El exceso de HCl 2 M en Et₂O y se agitó durante 10 minutos. El disolvente se retiró para producir la sal 2HCl del producto deseado (28 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS (ES) m/z = 245 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 - 1,32 (m, 1 H) 1,36 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 1,54 - 1,79 (m, 3 H) 1,80 - 1,96 (m, 2 H) 2,06 (s a, 2 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 2,97 (s a, 5 H) 3,06 - 3,27 (m, 2 H) 7,14 - 7,26 (m, 3 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 9,03 (s a, 2 H) 9,38 - 9,62 (m, 2 H).

10 Ejemplo 23

[*trans*-2-fenilciclopropil][2-(4-piperidinil)etil]amina



a) 4-(2-[[*trans*-2-fenilciclopropil]amino]etil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

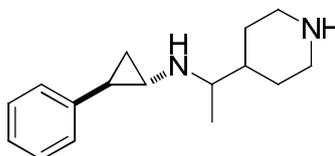
Una mezcla de [*trans*-2-fenilciclopropil]amina (668 mg, 5,02 mmol), 4-(2-oxoetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,04 g, 4,58 mmol) y AcOH (1 µl, 0,017 mmol) en cloroformo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,03 g, 4,86 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas. Tras la finalización, se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con THF-CHCl₃ (2x50 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó a través de cromatografía en columna en el ISCO Companion (gradiente 80:20:2 [CHCl₃/MeOH/NH₄OH] del 0 - 100 %/CHCl₃; columna de 12 g) para producir el producto deseado. Este producto se purificó además a través de cromatografía en columna de fase inversa en Gilson ((columna C18: de ácido fórmico al 0,1 % H₂O/CH₃CN, 95-5 %) proporcionando el compuesto del título (222 mg, 13 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS (ES) m/z = 345 (M+H)⁺.

b) [*trans*-2-fenilciclopropil][2-(4-piperidinil)etil]amina

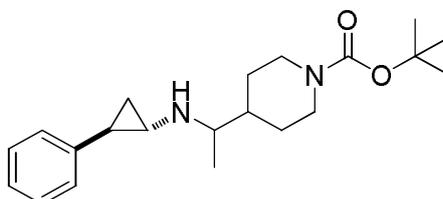
Se añadió cloroformo (50 ml) a un matraz de fondo redondo de 200 ml que contenía 4-(2-((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (161 mg, 0,467 mmol). Se añadió HCl/1,4-Dioxano (1 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó 18 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización, el residuo se adsorbió directamente en sílice y se purificó a través de cromatografía en columna en el ISCO Companion (gradiente 80:20:2 [CHCl₃/MeOH/NH₄OH] del 0 - 100 %/CHCl₃; columna de 4 g). Las fracciones se recolectaron, los disolventes se retiraron y el residuo resultante se tomó en MeOH (2 ml). Se añadió HCl 2 M en exceso en Et₂O y la solución se agitó durante 10 minutos. El disolvente se retiró para producir el 2HCl del producto deseado (35 mg, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS (ES) m/z = 245 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1,39 (s a, 1 H) 1,51 (s a, 4 H) 1,79 (s a, 3 H) 2,00 (s a, 2 H) 2,61 (s a, 1 H) 3,02 (s a, 3 H) 3,29 (s a, 1 H) 3,35 - 3,53 (m, 2 H) 7,17 - 7,28 (m, 3 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H).

35 Ejemplo 24

[*trans*-2-fenilciclopropil][1-(4-piperidinil)etil]amina



a) 4-(1-[[*trans*-2-fenilciclopropil]amino]etil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla de [*trans*-2-fenilciclopropil]amina (116 mg, 0,871 mmol), 4-acetil-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

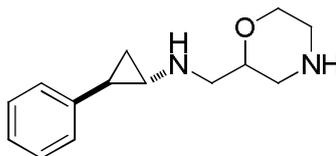
(110 mg, 0,484 mmol) y AcOH (1 μ l, 0,017 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (196 mg, 0,925 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas. Tras la finalización, se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con CHCl₃ (2x50 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó a través de cromatografía en columna en el Isco Companion (gradiente 80:20:2 [CHCl₃/MeOH/NH₄OH] del 0 - 100 %/CHCl₃; columna de 12 g) para producir el producto deseado. Este se purificó además a través de cromatografía en columna de fase inversa en Gilson (columna C18: ácido fórmico al 0,1 % H₂O/CH₃CN, 95-5 %) para obtener el compuesto del título puro (67 mg, 22 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: LC-MS (ES) m/z = 345 (M+H)⁺.

10 b) [*trans*-2-fenilciclopropil][1-(4-piperidinil)etil]amina

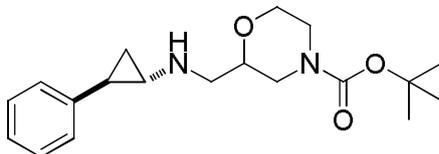
Se añadió cloroformo (5 ml) a un matraz de fondo redondo de 200 ml que contenía 4-(1-{{*trans*-2-fenilciclopropil]amino}etil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (67 mg, 0,194 mmol) para dar una suspensión. Se añadió HCl/1,4-Dioxano (1,5 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó 18 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización, los disolventes se retiraron, se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla se purificó a través de cromatografía en columna de fase inversa en Gilson (columna C18: ácido fórmico al 0,1 % H₂O/CH₃CN, 95-5 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco LC-MS (ES) m/z = 245 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm RMN ¹H (400 MHz, MeOD) d 7,93 (s, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 3H), 3,46 - 3,59 (m, 3H), 2,95 - 3,14 (m, 3H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 1,94 - 2,05 (m, 3H), 1,59 - 1,76 (m, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,71 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,82 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 25**

N-(2-morfolinilmetil)-*trans*-2-fenilciclopropanamina



a) 1,1-Dimetiletil-2-({*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)-4-morfolincarboxilato

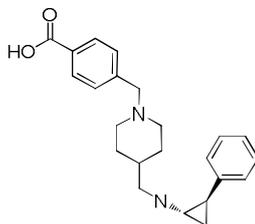


25 Una mezcla de [*trans*-2-fenilciclopropil]amina (125 mg, 0,939 mmol), 2-formil-4-morfolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (211 mg, 0,980 mmol) y AcOH (1 μ l, 0,017 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Triacetoxiborohidruro de sodio (201 mg, 0,948 mmol) se añadió y continuó la agitación durante 18 horas. Tras la finalización, se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla y la mezcla se extrajo con CHCl₃ (2x50 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó a través de cromatografía en columna en el ISCO Companion (gradiente 80:20:2 [CHCl₃/MeOH/NH₄OH] del 0 - 80 %/CHCl₃; columna 12 g) para producir el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo LC-MS (ES) m/z = 333 (M+H)⁺.

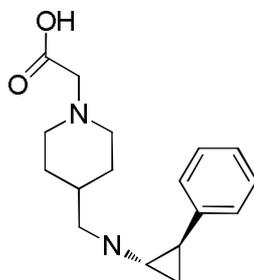
30 b) N-(2-morfolinilmetil)-*trans*-2-fenilciclopropanamina

35 Se añadió cloroformo (5 ml) a un matraz de fondo redondo de 200 ml que contenía 2-({*trans*-2-fenilciclopropil]amino}metil)-4-morfolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (330 mg, 0,993 mmol) para dar una suspensión. Se añadió HCl/1,4-Dioxano (6,20 ml, 24,82 mmol) y la mezcla se agitó 18 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización, se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con THF-CHCl₃ (2x50 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó a través de cromatografía en columna en el ISCO Companion (gradiente 80:20:2 [CHCl₃/MeOH/NH₄OH] del 0 - 100 %/CHCl₃; columna de 12 g). El compuesto se purificó además a través de cromatografía en columna de fase inversa en Gilson (columna C18: ácido fórmico al 0,1 % H₂O/CH₃CN, 95-5 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar LC-MS (ES) m/z = 233 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) d 7,22 (t, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 3,63 - 3,73 (m, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,52 - 2,70 (m, 4H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 2,22 (qd, *J* = 2,40, 4,59 Hz, 1H), 1,76 (ddd, *J* = 2,91, 5,94, 9,09 Hz, 1H), 0,86 - 1,01 (m, 2H).

45

Ejemplo 26Ácido 4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

5 A la solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (200 mg, 0,613 mmol, Ejemplo 11b) y ácido 4-(bromometil)benzoico (198 mg, 0,919 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió carbonato de potasio (254 mg, 1,838 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 90 °C. Después, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El aceite en bruto se mezcló con 10 ml de ácido acético al 10 % y 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se descargó. La capa acuosa se neutralizó con Na₂CO₃ 1 M y el producto se extrajo en 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite se disolvió en 6 ml de EtOH y 3 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se concentró. Después, la solución se dividió entre 2 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se evaporó. El aceite se purificó en HPLC preparativa (AcCN del 2 al 10 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. A cada fracción se le añadió 1 ml de HCl 1 M y las fracciones se evaporaron a sequedad. Se aisló ácido 4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (50 mg, 0,118 mmol, 19,33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,16 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 4,44 (s a, 2H), 3,57 (d, J = 11,62 Hz, 2H), 3,07 - 3,27 (m, 4H), 3,04 (dt, J = 3,95, 7,52 Hz, 1H), 2,59 (ddd, J = 3,54, 6,57, 10,11 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 13,89 Hz, 3H), 1,54 - 1,81 (m, 3H), 1,42 (q, 1H); LC-MS Tr = 0,47 min; MS (ESI): 365,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 27Ácido 2-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)acéticoPaso 12-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)acetato de *tert*-butilo

25 A la solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (200 mg, 0,613 mmol, Ejemplo 11b) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (254 mg, 1,838 mmol) seguido de 2-bromoacetato de *tert*-butilo (155 mg, 0,797 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La suspensión se filtró y se evaporó. El aceite se suspendió en 2 ml de dioxano y 2 ml de NaOH 1 M. La solución se agitó durante 1 hora, después se inyectó en HPLC preparativa (AcCN del 5 a 30 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. Las fracciones combinadas se neutralizaron con NH₄OH y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se aisló 2-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)acetato de *tert*-butilo (55 mg, 0,152 mmol, 24,75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 6,99 - 7,09 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,91 - 3,03 (m, 2H), 2,62 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 1H), 2,11 - 2,23 (m, 2H), 1,92 (ddd, J = 3,28, 5,87, 9,28 Hz, 1H), 1,68 - 1,83 (m, 2H), 1,52 - 1,63 (m, 1H), 1,44 - 1,52 (m, 9H), 1,31 (qd, J = 3,92, 12,34 Hz, 2H), 1,08 (dt, J = 4,86, 9,47 Hz, 1H), 1,02 (dt, J = 5,59, 7,26 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,58 min; MS (ESI): 345,3 [M+H]⁺.

Paso 2

Ácido 2-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)acético

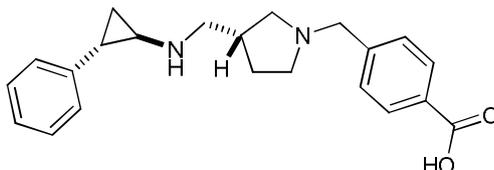
40 La solución de 2-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)acetato de *tert*-butilo (40 mg, 0,116 mmol) en

HCl - 1 M (5 ml, 165 mmol) se agitó a 50 °C durante 24 horas. La solución se evaporó. El aceite se suspendió en acetonitrilo, se sonicó y se filtró. Se aisló ácido 2-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)acético (25 mg, 0,073 mmol, 63,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,17 - 7,29 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 1,52, 3,79 Hz, 2H), 3,11 - 3,29 (m, 4H), 3,05 (dt, J = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 14,91 Hz, 3H), 1,73 (d, 2H), 1,62 (ddd, J = 4,29, 6,63, 10,55 Hz, 1H), 1,37 - 1,49 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,39 min; MS (ESI): 289,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 28A

Ácido 4-[[[(3R)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoico

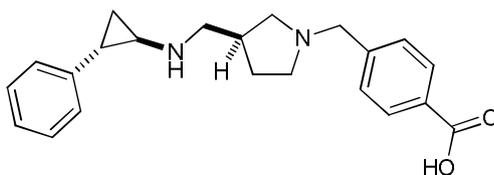
Sal de di HCl



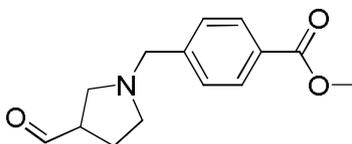
Ejemplo 28B

Ácido 4-[[[(3S)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoico

Sal de di HCl

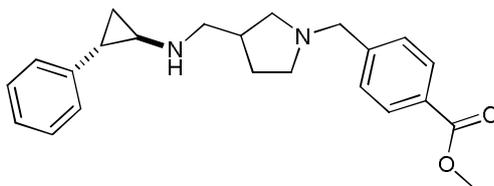


15 4-[[3-formil-1-pirrolidinil]metil]benzoato de metilo



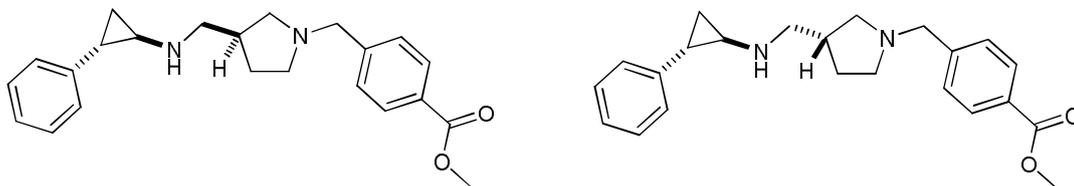
Se disolvió 3-formilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,75 g, 23,84 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml, 195 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrarse, se añadió acetonitrilo (100 ml) seguido de 4-(bromometil)benzoato de metilo (6,55 g, 28,6 mmol) y carbonato de potasio (16,47 g, 119 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se filtró y concentró. Se añadió diclorometano (75 ml) y la solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (EtOAc:Hex del 0 % a 100 %; 50 g-HP- columna de gel de sílice). Obtenido 2,00 g RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,99 - 2,23 (m, 2 H), 2,46 - 2,57 (m, 1 H), 2,60 - 2,79 (m, 2 H), 2,88 - 2,99 (m, 2 H), 3,68 (d, J=4,29 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,40 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,93 - 8,09 (m, 2 H), 9,66 (d, J=2,02 Hz, 1 H);

4-[[3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoato de metilo



Una solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (300 mg, 2,252 mmol) y 4-((3-formilpirrolidin-1-il)metil)benzoato de metilo (501 mg, 2,027 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (212 mg, 3,38 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrarse, se añadió diclorometano y la solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC (fase inversa) se realizó con un Gemini NX 5u C18 110A, AXIA. Columna de 100x30,00 mm 5 micrómetros. Se usó un gradiente de ejecución de 7

minutos (AcCN al 0 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 55 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %) con detección de UV a 214 nm. Se añadió 1 ml de HCl 1 N a las fracciones que contienen el producto y se concentraron. Solo el éster deseado se observó por LC/MS de las fracciones antes de la concentración. se obtuvieron 300 mg de una mezcla de diastereómeros.



5

Procedimiento de HPLC Preparativa Quiral para la separación de los diastereómeros:

Chiralpak AS-H, 5 micrómetros

(30 mm x 250 mm)

240 nm UV

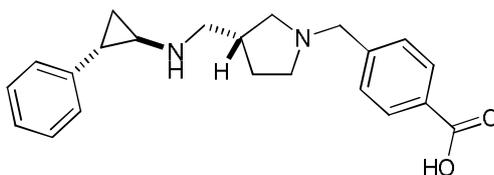
10 45 ml/min. 20 grados C

95:5:0,1 acetonitrilo:IPA:isopropilamina (isocrático)

La mezcla (160 mg) se disolvió en 8 ml de fase móvil con unas pocas gotas de isopropilamina. Se realizaron 4 inyecciones de aproximadamente 40 mg por ejecución. Se observó una resolución de línea de base, limpia de los dos diastereómeros.

15 Ácido 4-[[[(3R)-3-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoico

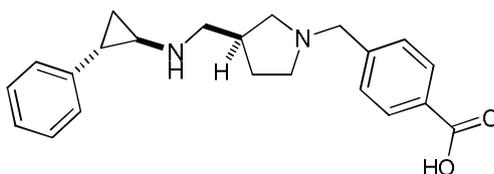
Sal de di HCl



20 Se añadió hidróxido de sodio 1 N (1 ml, 1,000 mmol) a una solución de 4-((3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-il)metil)benzoato de metilo (71 mg, 0,195 mmol) en metanol (2 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC (fase inversa) con un Gemini NX 5u C18 110A, columna AXIA (100x30,00 mm 5 micrómetros). Una ejecución de gradiente de 7 minutos (AcCN al 0 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 25 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %) con detección de UV a 214 nm se utilizó. Se añadió 1 ml de HCl concentrado a cada fracción que contiene el producto y a las fracciones concentradas. Se obtuvieron 44 mg de la sal de di HCl RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,42 (q, J=6,82 Hz, 1 H), 1,60 (ddd, J=10,55, 6,63, 4,29 Hz, 1 H), 2,00 (d, J=10,86 Hz, 1 H), 2,43 (s a, 1 H), 2,58 (ddd, J=10,29, 6,63, 3,54 Hz, 1 H), 2,81 - 3,00 (m, 1 H), 3,04 (ddd, J=7,64, 4,29, 3,98 Hz, 1 H), 3,42 (d, J=7,33 Hz, 2 H), 3,48 - 3,80 (m, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 7,17 - 7,29 (m, 3 H), 7,30 - 7,38 (m, 2 H), 7,72 (d, J=8,08 Hz, 2 H), 8,15 (d, J=8,34 Hz, 2 H); MS(ES) [M+H]⁺351,2; HPLC Quiral>99 %ee

30 Ácido 4-[[[(3S)-3-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoico

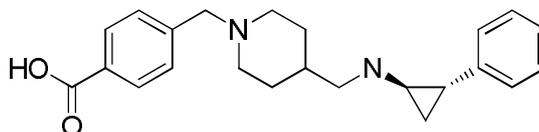
Sal de di HCl



35 Se añadió hidróxido de sodio (1 ml, 0,195 mmol) a una solución de 4-((3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-il)metil)benzoato de metilo (71 mg, 0,195 mmol) en metanol (2 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y purificación por HPLC (fase inversa) se realizó con un Gemini NX 5u C18 110A, columna AXIA (100x30,00 mm 5 micrómetros). Se usó un gradiente de ejecución de 7 minutos (0 % AcCN/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 25 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %) con detección de UV a 214 nm. Se añadió 1 ml de HCl concentrado a cada fracción que contenía el producto y a las fracciones concentradas. Se obtuvieron 42 mg de la sal de di HCl. MS(ES) [M+H]⁺351,3 HPLC Quiral>99 %ee

Ejemplo 29

Ácido 4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



Paso 1

5 4-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo

Se disolvieron 4-(bromometil)benzoato de *terc*-butilo (1 g, 3,13 mmol) y piperidin-4-ilmctanol (0,361 g, 3,13 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Se añadió K_2CO_3 (1,300 g, 9,40 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó. El sólido resultante se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y HCl 1 M (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y las capas orgánicas se desecharon. La capa acuosa se basificó con NaOH 8 M a pH ~10 y se extrajo 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. Se aisló 4-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (0,95 g, 2,99 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,95 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,51 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 11,37 Hz, 2H), 1,94 - 2,04 (m, 2H), 1,73 (d, J = 14,15 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,40 - 1,56 (m, 2H), 1,30 - 1,37 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,67 min; MS (ESI): 306,2 $[M+H]^+$.

Paso 2

4-((4-formilpiperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo

A una solución de cloruro de oxalilo (0,408 ml, 4,67 mmol) en diclorometano (5 ml) a $-60^\circ C$ se le añadió una solución de DMSO (0,508 ml, 7,15 mmol) en 15 ml de diclorometano durante 30 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos a $-60^\circ C$. Se añadió una solución de 4-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (950 mg, 3,11 mmol) en 5 ml de diclorometano durante 10 minutos a $-60^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a $-60^\circ C$, después se añadió trietilamina (2,168 ml, 15,55 mmol) y después de 10 minutos se añadieron 10 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron. El pH de la capa de agua se ajustó a ~7 con HCl 1 M y después se extrajo con 20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El aceite resultante se purificó en una columna de sílice eluyendo con EtOAc para producir 4-((4-formilpiperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (550 mg, 1,722 mmol, 55,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,67 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,75 - 2,92 (m, 2H), 2,21 - 2,35 (m, 1H), 2,14 (t, J = 10,48 Hz, 2H), 1,91 (dd, J = 2,78, 13,14 Hz, 2H), 1,65 - 1,81 (m, 2H), 1,58 - 1,64 (m, 9H); LC-MS Tr = 0,69 min; MS (ESI): 304,2 $[M+H]^+$, 322,2 $[M+H_2O]^+$, 336,6 $[M+Na]^+$.

Paso 3

4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((4-formilpiperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (6,7 g, 22,08 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (3,53 g, 26,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cianotrihidroborato de sodio (2,082 g, 33,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml). La reacción se concentró y se añadieron 50 ml de diclorometano. Las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con ácido acético al 10 % (50 ml). Las capas se separaron y se añadieron lentamente 50 ml de salmuera como un sólido agrietado. El sólido se filtró y se suspendió en isopropanol. La suspensión se sonicó y se filtró. Se aisló 4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (5,8 g, 13,65 mmol, 61,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,07 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,10 - 7,28 (m, 3H), 4,43 (s a, 2H), 3,54 (d, J = 10,86 Hz, 2H), 3,08 - 3,26 (m, 4H), 3,03 (dt, J = 3,76, 7,39 Hz, 1H), 2,54 - 2,71 (m, 1H), 2,03 - 2,29 (m, 3H), 1,67 - 1,84 (m, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 10H), 1,40 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,76 min; MS (ESI): 421,4 $[M+H]^+$.

Paso 4

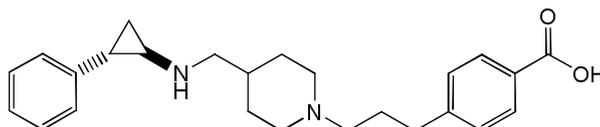
Ácido 4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

Una suspensión de 4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (5,8 g, 13,79 mmol) en HCl - 1 M (80 ml, 80 mmol) se calentó a $89^\circ C$ (temperatura interna) durante 2 h. La solución se

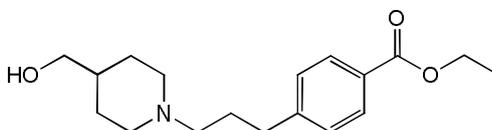
enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo en un baño de hielo durante 1 hora y después se filtró. Se aisló ácido 4-(((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (3,8 g, 8,25 mmol, 59,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,14 - 7,28 (m, 3H), 4,45 (s a, 2H), 3,55 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 3,07 - 3,29 (m, 4H), 3,04 (dt, J = 3,98, 7,71 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 3,66, 6,57, 10,23 Hz, 1H), 1,98 - 2,31 (m, 3H), 1,72 (s a, 2H), 1,62 (ddd, J = 4,42, 6,51, 10,55 Hz, 1H), 1,41 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,49 min; MS (ESI): 365,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

2HCl de ácido 4-{3-[4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil]propil}benzoico

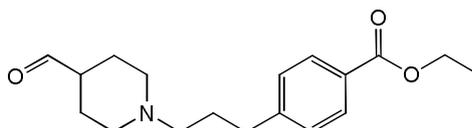


10 4-{3-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]propil}benzoato de etilo



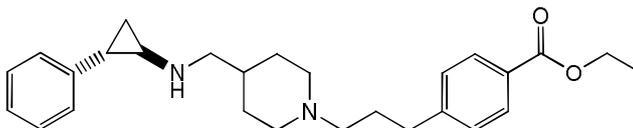
Se calentaron a reflujo 4-(3-oxopropil)benzoato de etilo (1000 mg, 4,85 mmol) y piperidin-4-ilmetanol (726 mg, 6,30 mmol), en metanol (25 ml) durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (457 mg, 7,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrarse, se añadió diclorometano y la solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó a través de Biotage (EtOAc al 0 % a 100 %:Hex para retirar las impurezas, después MeOH del 0 % al 20 %:DCM; 50 g-HP- columna de gel de sílice) para producir 800 mg. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, 5 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,78 (d, J=11,87 Hz, 2 H), 1,91 (quin, J=7,71 Hz, 2 H), 2,04 (t, J=11,12 Hz, 2 H), 2,38 - 2,53 (m, 2 H), 2,71 (t, J=7,58 Hz, 2 H), 3,03 (d, J=11,62 Hz, 2 H), 3,51 (d, J=6,32 Hz, 2 H), 4,38 (q, J=7,24 Hz, 2 H), 7,11 - 7,40 (m, 2 H), 7,97 (d, J=8,08 Hz, 2 H); MS(ES) [M+H]⁺306,2

4-[3-(4-formil-1-piperidinil)propil]benzoato de etilo



Una solución de cloruro de oxalilo (2,66 ml, 30,4 mmol) en diclorometano (150 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió por goteo DMSO (3,29 ml, 46,3 mmol). Después de 10 minutos, se añadió por goteo 4-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)benzoato de etilo (4,88 g, 15,98 mmol) disuelto en diclorometano. Después de 15 minutos, se añadió por goteo trietilamina (13,36 ml, 96 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo seco/acetona con calentamiento gradual a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se rotoevaporó de DCM. El residuo se purificó a través de Biotage (EtOAc del 0 % a 100 %:Hex; después MeOH del 0 % al 20 %:EtOAc; 50 g-HP- columna de gel de sílice) para producir 4,25 g RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J=7,20 Hz, 3 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 1,78 - 2,01 (m, 4 H), 2,02 - 2,17 (m, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 1 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 2,69 (t, J=7,58 Hz, 2 H), 2,79 - 2,91 (m, 2 H), 4,37 (q, J=7,07 Hz, 2 H), 7,06 - 7,38 (m, 2 H), 7,87 - 8,07 (m, 2 H), 9,66 (d, 1 H); MS(ES) [M+H]⁺304,2

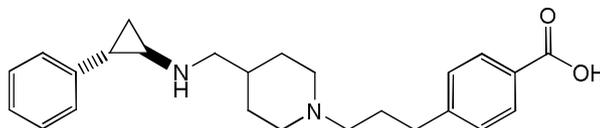
4-{3-[4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil]propil}benzoato de etilo



Una solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,051 g, 7,89 mmol) y 4-(3-(4-formilpiperidin-1-il)propil)benzoato de etilo (1,9 g, 6,26 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,590 g, 9,39 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrarse, se añadió diclorometano y la solución se lavó con agua seguido de salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó a través de

Biotage (EtOAc del 0 % a 100 %:Hex; para retirar la impureza, después MeOH del 0 % al 20 %:DCM para retirar el producto 50 g-HP- columna de gel de sílice) para producir 1,18 g RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,90 - 1,18 (m, 2 H), 1,20 - 1,36 (m, 2 H), 1,40 (t, *J*=7,07 Hz, 4 H), 1,66 - 1,80 (m, 2 H), 1,81 - 2,02 (m, 5 H), 2,24 - 2,45 (m, 3 H), 2,56 - 2,79 (m, 4 H), 2,95 (d, *J*=10,86 Hz, 2 H), 4,38 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H), 6,99 - 7,10 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,38 (m, 5 H), 7,97 (d, 2 H) MS(ES); [M+H]⁺421,3

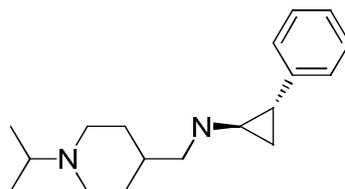
2HCl de ácido 4-{3-[4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil]propil}benzoico



Se añadió hidróxido de sodio 1 M (14,03 ml, 14,03 mmol) a una solución de 4-(3-(4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil}benzoato de etilo (1,18 g, 2,81 mmol) en metanol (60 ml) y se agitó a TA durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a través de HPLC (fase inversa) con un Gemini NX 5u C18 110A, columna AXIA, 100x30,00 mm 5 micrómetros. Se ejecutó un gradiente de 7 minutos (AcCN al 0 %/H₂O, TFA al 0,1 % a ACN al 40 %/H₂O, 0,1 % TFA) con detección de UV a 214 nm. Se añadió 1 ml de HCl 1 N a las fracciones que contenían producto y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 800 mg de la sal de di HCl RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41 (q, *J*=6,82 Hz, 1 H), 1,61 (ddd, *J*=10,55, 6,51, 4,42 Hz, 3 H), 2,01 - 2,26 (m, 5 H), 2,60 (ddd, *J*=10,23, 6,57, 3,66 Hz, 1 H), 2,82 (t, *J*=7,58 Hz, 2 H), 2,97 - 3,11 (m, 3 H), 3,11 - 3,27 (m, 4 H), 3,66 (d, *J*=12,13 Hz, 2 H), 7,16 - 7,29 (m, 3 H), 7,32 (d, *J*=7,58 Hz, 2 H), 7,40 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H), 7,90 - 8,07 (m, 2 H); [M+H]⁺393,3

Ejemplo 31

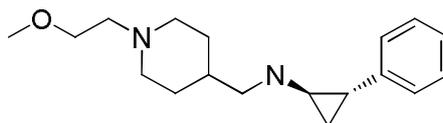
trans-N-((1-Isopropilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina



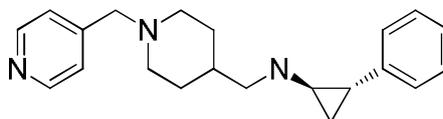
A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (200 mg, 0,613 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (254 mg, 1,838 mmol) seguido de 2-bromopropano (98 mg, 0,797 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa (AcCN del 5 al 40 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. La solución se neutralizó con NaOH 1 M, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite se disolvió en 6 ml de EtOH y 3 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se concentró. Después, la solución concentrada se dividió entre 2 ml de agua y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 3 ml de acetonitrilo. 0,5 ml de HCl 4 M en dioxano se añadió. 3 ml de dietiléter se añadió y el producto sólido formado se filtró. trans-N-((1-Isopropilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (80 mg, 0,246 mmol, 40,1 % de rendimiento) se aisló en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,13 - 7,28 (m, 3H), 3,43 - 3,63 (m, 3H), 3,21 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,04 (dt, *J* = 3,98, 7,71 Hz, 1H), 2,49 - 2,69 (m, 1H), 2,17 (d, *J* = 12,63 Hz, 3H), 1,56 - 1,86 (m, 3H), 1,34 - 1,48 (m, 7H); LC-MS Tr = 0,42 min; MS (ESI): 273,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

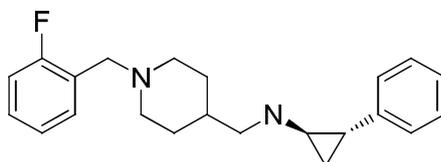
trans-N-((1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina



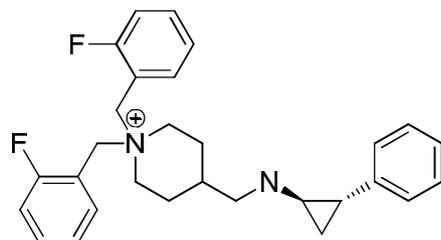
Si siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 2-metoxibromoetano (116 mg, 0,837 mmol) se produjo trans-N-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (87 mg, 0,254 mmol, 39,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,30 - 7,43 (m, 2H), 7,14 - 7,30 (m, 3H), 3,74 - 3,84 (m, 2H), 3,69 (d, *J* = 12,13 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 2H), 3,21 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 2,99 - 3,16 (m, 3H), 2,60 (ddd, *J* = 3,54, 6,51, 10,17 Hz, 1H), 2,13 (d, *J* = 13,89 Hz, 3H), 1,53 - 1,79 (m, 3H), 1,42 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,41 min; MS (ESI): 289,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 33trans-2-fenil-N-((1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina

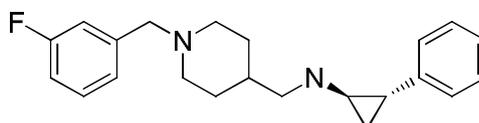
5 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 4-(bromometil)piridina (144 mg, 0,837 mmol) se produjo trans-2-fenil-N-((1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina (92 mg, 0,244 mmol, 37,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 9,01 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 8,39 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 7,10 - 7,29 (m, 3H), 4,71 (s a, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,15 - 3,31 (m, 4H), 3,05 (dt, *J* = 3,88, 7,64 Hz, 1H), 2,59 (ddd, *J* = 3,79, 6,38, 10,04 Hz, 1H), 2,07 - 2,33 (m, 3H), 1,71 - 1,95 (m, 2H), 1,60 (ddd, *J* = 4,55, 6,44, 10,48 Hz, 1H), 1,42 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,40 min; MS (ESI): 322,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 34trans-N-((1-(2-Fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina

15 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (87 mg, 0,460 mmol) se produjo trans-N-((1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (28 mg, 0,071 mmol, 23,15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (d, 2H), 7,76 (t, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,55 (q, *J* = 6,32 Hz, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 4H), 7,14 - 7,27 (m, 3H), 4,21 - 4,47 (m, 2H), 3,41 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 3,12 - 3,28 (m, 1H), 2,78 - 3,09 (m, 5H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 11,87 Hz, 3H), 1,42 - 1,70 (m, 3H), 1,17 - 1,36 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,56 min; MS (ESI): 339,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 35Cloruro de 1,1-Bis(2-fluorobencil)-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-ilo

25 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (87 mg, 0,460 mmol) se produjo cloruro de 1,1-bis(2-fluorobencil)-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-ilo (45 mg, 0,088 mmol, 28,8 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s a, 2H), 7,57 - 7,85 (m, 4H), 7,38 - 7,52 (m, 2H), 7,25 - 7,38 (m, 3H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,40 - 3,77 (m, 5H), 2,85 - 3,12 (m, 5H), 2,59 (ddd, *J* = 3,54, 6,25, 9,92 Hz, 1H), 1,87 - 2,24 (m, 5H), 1,52 - 1,66 (m, 1H), 1,16 - 1,30 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,70 min; MS (ESI): 447,3 [M+H]⁺.

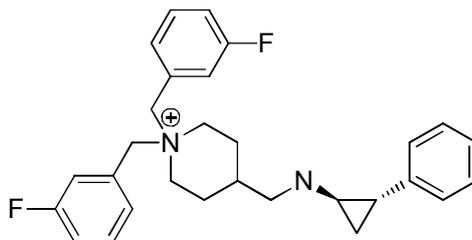
Ejemplo 36trans-N-((1-(3-Fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina

Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-3-

5 fluorobenceno (87 mg, 0,460 mmol) se produjo *trans*-N-((1-(3-fluorobencil) piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (25 mg, 0,063 mmol, 20,67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,55 (td, *J* = 5,94, 8,02 Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,17 - 7,36 (m, 6H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (d, *J* = 11,87 Hz, 2H), 3,20 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 3,03 (dt, *J* = 3,88, 7,64 Hz, 1H), 2,58 (ddd, *J* = 3,66, 6,32, 9,98 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,39 Hz, 3H), 1,49 - 1,78 (m, 3H), 1,41 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,56 min; MS (ESI): 339,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

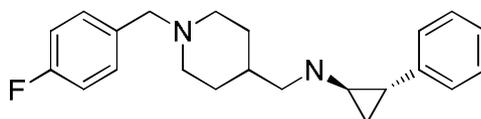
Cloruro de 1,1-Bis(3-fluorobencil)-4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io



10 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (87 mg, 0,460 mmol) se produjo cloruro de 1,1-bis(3-fluorobencil)-4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io (36 mg, 0,071 mmol, 23,06 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,65 (td, *J* = 5,81, 7,96 Hz, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 2,15, 9,47 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 2,27, 8,46 Hz, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 6H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,73 - 3,81 (m, 1H), 3,66 - 3,72 (m, 2H), 3,64 (s a, 1H), 3,58 - 3,63 (m, 2H), 3,20 - 3,31 (m, 2H), 3,02 (dt, *J* = 4,07, 7,77 Hz, 1H), 2,58 (ddd, *J* = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,16 - 2,36 (m, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 1,60 (ddd, *J* = 4,29, 6,57, 10,61 Hz, 1H), 1,42 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,71 min; MS (ESI): 447,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

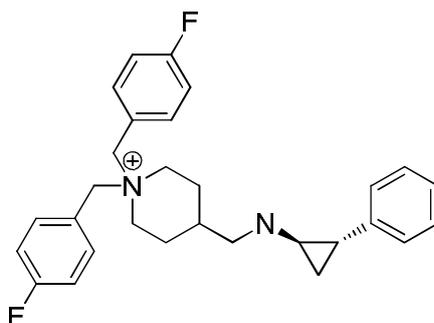
20 *trans*-N-((1-(4-Fluorobencil) piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina



25 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (60,8 mg, 0,322 mmol) se produjo *trans*-N-((1-(4-fluorobencil) piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (53 mg, 0,134 mmol, 43,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,54 - 7,66 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,55 (d, *J* = 12,13 Hz, 2H), 3,20 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 2,98 - 3,14 (m, 3H), 2,58 (ddd, *J* = 3,54, 6,51, 10,17 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,39 Hz, 3H), 1,51 - 1,82 (m, 3H), 1,41 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,58 min; MS (ESI): 339,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

30 Cloruro de 1,1-bis(4-Fluorobencil)-4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io

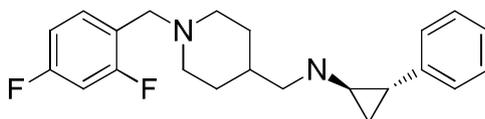


Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (60,8 mg, 0,322 mmol) se produjo cloruro de 1,1-bis(4-fluorobencil)-4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io (28 mg, 0,055 mmol, 17,93 % de rendimiento) (36 mg, 0,071 mmol, 23,06 %

de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,70 (dd, *J* = 5,05, 8,59 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 5,18, 8,72 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,16 - 7,30 (m, 4H), 7,06 - 7,16 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,42 - 3,61 (m, 2H), 3,04 - 3,26 (m, 2H), 2,74 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H), 2,29 (dt, *J* = 3,82, 7,26 Hz, 1H), 1,94 - 2,12 (m, 4H), 1,88 (ddd, *J* = 3,28, 5,94, 9,22 Hz, 1H), 1,51 - 1,72 (m, 1H), 1,05 - 1,11 (m, 1H), 0,99 - 1,05 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,72 min; MS (ESI): 447,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

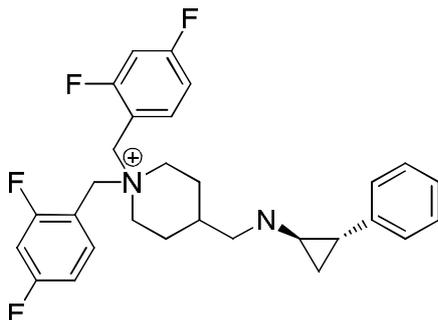
trans-N-((1-(2,4-Difluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina



10 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (57,7 mg, 0,279 mmol) se produjo trans-N-((1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (50 mg, 0,121 mmol, 56,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,53 - 7,63 (m, 1H), 7,35 - 7,53 (m, 5H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,66 - 3,74 (m, 4H), 3,29 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,02 (dt, *J* = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,62 (ddd, *J* = 3,66, 6,63, 10,42 Hz, 1H), 2,19 - 2,37 (m, 2H), 1,98 - 2,18 (m, 3H), 1,62 (ddd, *J* = 4,29, 6,57, 10,61 Hz, 1H), 1,40 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,57 min; MS (ESI): 357,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

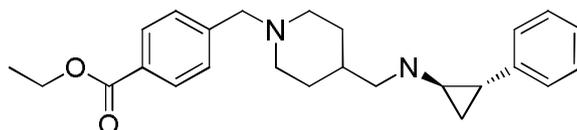
Bromuro de 1,1-bis(2,4-difluorobencil)-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io



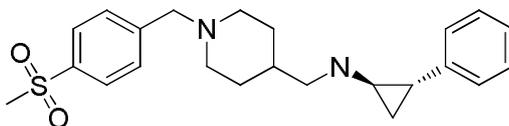
20 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (57,7 mg, 0,279 mmol) se produjo bromuro de 1,1-bis(2,4-difluorobencil)-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-io (20 mg, 0,034 mmol, 15,72 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,53 - 7,63 (m, 1H), 7,35 - 7,53 (m, 5H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,66 - 3,74 (m, 4H), 3,29 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,02 (dt, *J* = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,62 (ddd, *J* = 3,66, 6,63, 10,42 Hz, 1H), 2,19 - 2,37 (m, 2H), 1,98 - 2,18 (m, 3H), 1,62 (ddd, *J* = 4,29, 6,57, 10,61 Hz, 1H), 1,40 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,71 min; MS (ESI): 483,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

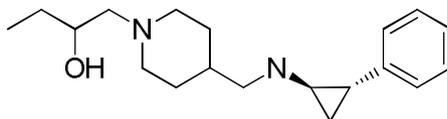
4-(((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de etilo



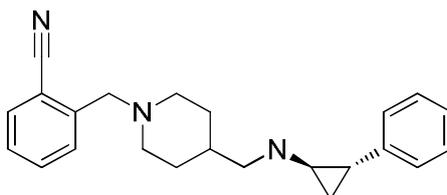
30 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 4-(bromometil)benzoato de metilo (73,7 mg, 0,322 mmol) se produjo 4-(((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de etilo (25 mg, 0,055 mmol, 18,07 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,15 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,12 - 7,29 (m, 3H), 4,43 (s a, 2H), 4,41 (q, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,57 (d, *J* = 11,87 Hz, 2H), 3,20 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,07 - 3,17 (m, 2H), 3,00 - 3,07 (m, 1H), 2,50 - 2,65 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,64 Hz, 3H), 1,52 - 1,77 (m, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,20 Hz, 4H); LC-MS Tr = 0,66 min; MS (ESI): 393,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 43trans-N-((1-(4-(Metilsulfonil)bencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina

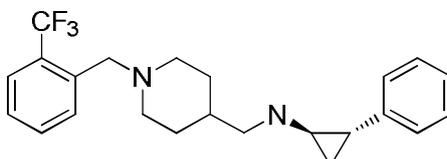
- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(bromometil)-4-(metilsulfonil)benceno (80 mg, 0,322 mmol) se produjo trans-N-((1-(4-(metilsulfonil)bencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (65 mg, 0,155 mmol, 50,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,93 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H), 7,18 - 7,31 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 6,96 - 7,08 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (d, *J* = 11,37 Hz, 2H), 2,61 (dd, *J* = 1,01, 6,82 Hz, 2H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 2,06 (tt, *J* = 2,40, 11,75 Hz, 2H), 1,91 (ddd, *J* = 3,28, 6,06, 9,35 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 2,27, 6,44, 9,22 Hz, 2H), 1,47 - 1,64 (m, 1H), 1,28 (qd, *J* = 3,92, 12,25 Hz, 2H), 1,07 (dt, *J* = 4,86, 9,47 Hz, 1H), 1,01 (dt, *J* = 5,59, 7,26 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,51 min; MS (ESI): 399,3 [M+H]⁺.
- 10

Ejemplo 441-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butan-2-ol

- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 1-bromobutan-2-ol (42,7 mg, 0,279 mmol) se produjo 1-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butan-2-ol (42 mg, 0,118 mmol, 54,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 3,90 - 4,04 (m, 1H), 3,73 - 3,83 (m, 1H), 3,62 - 3,73 (m, 1H), 3,37 - 3,52 (m, 1H), 3,21 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,08 - 3,18 (m, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 3H), 2,42 - 2,70 (m, 1H), 2,00 - 2,28 (m, 3H), 1,64 - 1,81 (m, 1H), 1,55 - 1,64 (m, 2H), 1,48 - 1,55 (m, 1H), 1,42 (q, *J* = 7,07 Hz, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H); LC-MS Tr = 0,46 min; MS (ESI): 303,3 [M+H]⁺.
- 20

Ejemplo 452-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo

- 25 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando 2-(bromometil)benzonitrilo (54,7 mg, 0,279 mmol) se produjo 2-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo (56 mg, 0,127 mmol, 59,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (d, *J* = 1,26 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,71 Hz, 1H), 7,63 - 7,75 (m, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,14 - 7,27 (m, 3H), 4,29 - 4,58 (m, 2H), 3,32 - 3,54 (m, 1H), 3,17 - 3,33 (m, 1H), 3,09 (q, *J* = 10,78 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 5,56 Hz, 3H), 2,62 (ddd, *J* = 3,54, 6,32, 9,85 Hz, 1H), 1,97 - 2,24 (m, 3H), 1,54 - 1,80 (m, 3H), 1,03 - 1,38 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,53 min; MS (ESI): 346,3 [M+H]⁺.
- 30

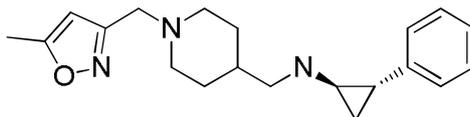
Ejemplo 46trans-2-fenil-N-((1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina

- 35 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 1-(bromometil)-2-

(trifluorometil)benceno (66,7 mg, 0,279 mmol) se produjo trans-2-fenil-N-((1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina (45 mg, 0,088 mmol, 40,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,01 - 8,12 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,14 - 7,28 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 3,66, 9,22 Hz, 2H), 3,16 - 3,30 (m, 3H), 3,04 (dt, J = 3,98, 7,71 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 3,41, 6,57, 10,23 Hz, 1H), 2,17 - 2,33 (m, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), 1,69 - 1,87 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 4,67, 6,51, 10,55 Hz, 1H), 1,41 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,64 min; MS (ESI): 389,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

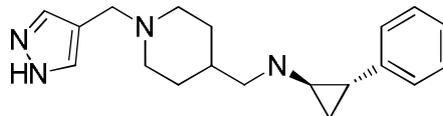
trans-N-((1-((5-Metilisoxazol-3-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (49,1 mg, 0,279 mmol) se produjo trans-N-((1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (35 mg, 0,083 mmol, 38,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,56 - 3,81 (m, 3H), 3,09 - 3,26 (m, 3H), 3,04 (dt, J = 3,95, 7,52 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (d, J = 14,40 Hz, 3H), 1,66 - 1,82 (m, 2H), 1,62 (ddd, J = 4,42, 6,51, 10,55 Hz, 1H), 1,41 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,50 min; MS (ESI): 326,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

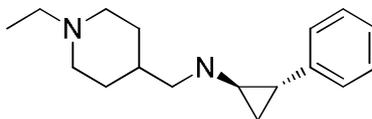
trans-N-((1-((1H-Pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 3-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (72,8 mg, 0,279 mmol) se produjo trans-N-((1-((1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (15 mg, 0,035 mmol, 16,42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,81 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,10 - 7,29 (m, 3H), 6,61 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,73 - 3,79 (m, 2H), 3,66 - 3,71 (m, 2H), 3,57 - 3,66 (m, 2H), 3,16 - 3,26 (m, 2H), 2,96 - 3,16 (m, 3H), 2,52 - 2,70 (m, 1H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 1,55 - 1,78 (m, 2H), 1,35 - 1,46 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,46 min; MS (ESI): 311,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

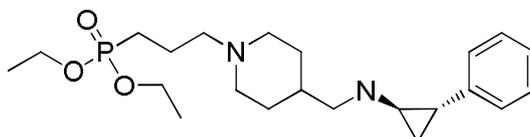
trans-N-((1-Etilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando bromoetano (30,4 mg, 0,279 mmol) se produjo trans-N-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (56 mg, 0,161 mmol, 74,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 3H), 3,62 - 3,72 (m, 2H), 3,16 - 3,25 (m, 4H), 2,92 - 3,10 (m, 3H), 2,61 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,05 - 2,26 (m, 3H), 1,56 - 1,77 (m, 3H), 1,40 - 1,46 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,33 Hz, 3H); LC-MS Tr = 0,43 min; MS (ESI): 259,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

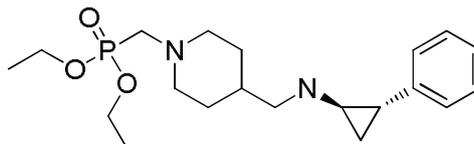
(3-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)fosfonato de dietilo



5 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando (3-bromopropil)fosfonato de dietilo (175 mg, 0,674 mmol) se produjo 3-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)fosfonato de dietilo (45 mg, 0,084 mmol, 13,73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 4,15 (td, J = 3,28, 7,45 Hz, 4H), 3,67 (d, J = 12,38 Hz, 2H), 3,17 - 3,27 (m, 4H), 2,95 - 3,16 (m, 3H), 2,62 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,01 - 2,24 (m, 5H), 1,89 - 2,01 (m, 2H), 1,70 (d, J = 13,14 Hz, 2H), 1,63 (ddd, J = 4,42, 6,51, 10,55 Hz, 1H), 1,40 - 1,46 (m, 1H), 1,37 (t, 6H); LC-MS Tr = 0,56 min; MS (ESI): 409,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

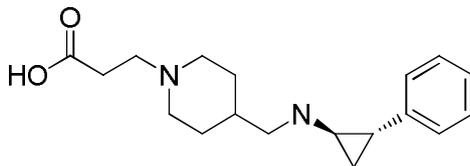
((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fosfonato de dietilo



10 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 usando dietil (iodometil)fosfonato de dietilo (78 mg, 0,279 mmol) se produjo ((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fosfonato de dietilo (23 mg, 0,048 mmol, 22,47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 3H), 4,20 - 4,39 (m, 4H), 3,82 (d, J = 12,88 Hz, 4H), 3,19 - 3,31 (m, 4H), 3,05 (dt, J = 3,98, 7,71 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 3,66, 6,57, 10,23 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 13,64 Hz, 3H), 1,67 - 1,85 (m, 2H), 1,62 (ddd, J = 4,29, 6,57, 10,61 Hz, 1H), 1,42 (t, J = 7,07 Hz, 7H); LC-MS Tr = 0,51 min; MS (ESI): 381,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

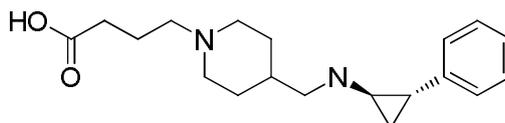
Ácido 3-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propanoico



20 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (300 mg, 0,919 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron carbonato de potasio (381 mg, 2,76 mmol) seguido de 3-bromopropanoato de *tert*-butilo (211 mg, 1,011 mmol) se calentó en un tubo sellado a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El aceite resultante se disolvió en 2 ml de EtOH y 2 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La solución se inyectó en un HPLC preparativo (AcCN del 2 al 10 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. A cada fracción se le añadieron 0,1 ml de HCl 6 M y las fracciones se evaporaron a sequedad. Se formó ácido por la desprotección del *t*-butilo durante la evaporación. Se aisló ácido 3-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propanoico (140 mg, 0,354 mmol, 38,5 % de rendimiento) se aisló en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,11 - 7,29 (m, 3H), 3,65 (s a, 2H), 3,45 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 5,81 Hz, 2H), 3,11 (s a, 2H), 3,04 (dt, J = 4,01, 7,89 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 2,62 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,04 - 2,29 (m, 3H), 1,70 (dd, 2H), 1,62 (ddd, J = 4,42, 6,51, 10,55 Hz, 1H), 1,42 (q, J = 6,91 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,42 min; MS (ESI): 303,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

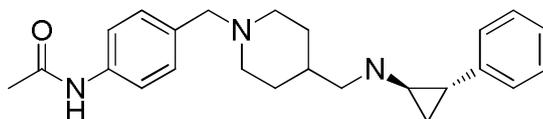
35 Ácido 4-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butanoico



40 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 52 usando 4-bromobutanoato de *tert*-butilo (226 mg, 1,011 mmol) se produjo ácido 4-(4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butanoico (125 mg, 0,305 mmol, 33,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,17 - 7,29 (m, 3H), 3,69 (d, J = 10,86 Hz, 2H), 3,14 - 3,27 (m, 4H), 2,98 - 3,14 (m, 3H), 2,62 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,49 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 13,89 Hz, 3H), 2,06 (quin, J = 7,52 Hz, 2H), 1,57 - 1,80 (m, 3H), 1,34 - 1,50 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,43 min; MS (ESI): 317,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

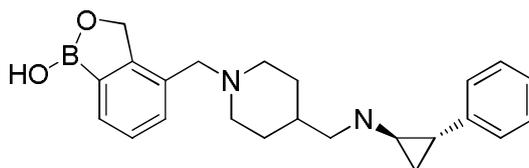
N-(4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida



A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (100 mg, 0,306 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió N-(4-formilfenil)acetamida (50,0 mg, 0,306 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cianotrihidroborato de sodio (38,5 mg, 0,613 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó en HPLC preparativa (AcCN del 5 al 40 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron. El aceite resultante se disolvió en 6 ml de EtOH y 3 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se concentró. Después, la solución se dividió entre 2 ml de agua y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 3 ml de acetonitrilo. Se añadieron 0,5 ml de HCl 4 M/dioxano. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se aisló N-(4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida (28 mg, 0,059 mmol, 19,27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (s a, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,60 (s a, 2H), 7,66 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 3H), 4,10 - 4,33 (m, 2H), 3,15 - 3,37 (m, 2H), 2,76 - 3,14 (m, 5H), 2,59 (ddd, J = 3,54, 6,38, 10,04 Hz, 1H), 1,84 - 2,12 (m, 6H), 1,48 - 1,68 (m, 3H), 1,17 - 1,32 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,53 min; MS (ESI): 378,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

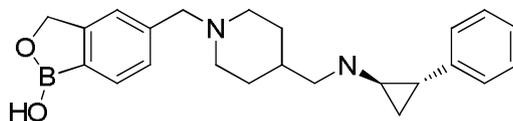
4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



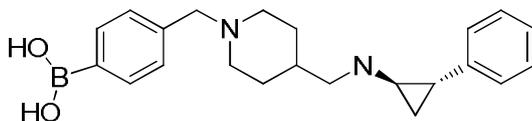
Seguendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 54 usando 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-carbaldehído (49,6 mg, 0,306 mmol) se produjo 4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (28 mg, 0,059 mmol, 19,32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,60 (s a, 1H), 9,53 (d, J = 1,01 Hz, 2H), 9,33 (s a, 1H), 7,83 (dd, J = 3,54, 7,33 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,04 - 7,26 (m, 3H), 5,14 - 5,27 (m, 2H), 4,17 - 4,31 (m, 2H), 3,44 - 3,77 (m, 1H), 3,37 (d, J = 11,37 Hz, 2H), 2,90 - 3,09 (m, 4H), 2,58 (ddd, J = 3,66, 6,32, 9,98 Hz, 1H), 1,91 - 2,12 (m, 3H), 1,50 - 1,74 (m, 3H), 1,12 - 1,38 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,53 min; MS (ESI): 377,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

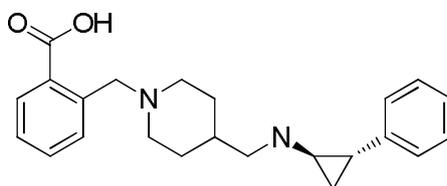
5-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



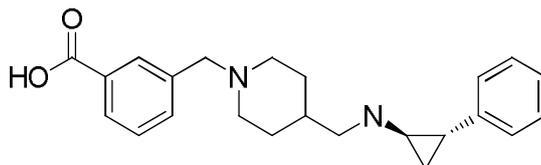
Seguendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 54 usando 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carbaldehído (49,6 mg, 0,306 mmol) se produjo 5-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (35 mg, 0,074 mmol, 24,16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 9,61 (s a, 2H), 9,35 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,52 - 7,66 (m, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,10 - 7,27 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 3,42 - 3,76 (m, 1H), 3,35 (d, J = 11,12 Hz, 2H), 3,05 - 3,27 (m, 1H), 2,81 - 3,04 (m, 4H), 2,59 (ddd, J = 3,54, 6,38, 10,04 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 13,14 Hz, 3H), 1,48 - 1,69 (m, 3H), 1,12 - 1,35 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,52 min; MS (ESI): 377,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 57Ácido 4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)borónico

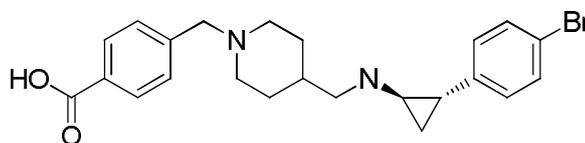
5 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 54 usando ácido (4-formilfenil)borónico (45,9 mg, 0,306 mmol) se produjo ácido 4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)borónico (55 mg, 0,120 mmol, 39,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,76 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,83 Hz, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,52 - 3,59 (m, 2H), 3,20 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,05 - 3,16 (m, 2H), 3,03 (dt, J = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,59 (ddd, J = 3,66, 6,69, 10,36 Hz, 1H), 2,07 - 2,25 (m, 3H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 1,60 (td, J = 3,54, 6,95 Hz, 1H), 1,41 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,53 min; MS (ESI): 365,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 58Ácido 2-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

15 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 54 usando ácido 2-formilbenzoico (66,2 mg, 0,441 mmol) se produjo ácido 2-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (52 mg, 0,113 mmol, 30,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,22 - 8,34 (m, 1H), 7,61 - 7,79 (m, 3H), 7,30 - 7,41 (m, 2H), 7,14 - 7,30 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,67 (d, J = 12,63 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 3,28 (td, J = 2,65, 13,07 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 6,82 Hz, 2H), 3,04 (dt, J = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 3,66, 6,63, 10,42 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 4,29, 7,96, 15,03 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 14,91 Hz, 2H), 1,53 - 1,77 (m, 2H), 1,26 - 1,49 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,55 min; MS (ESI): 365,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 59Ácido 3-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

25 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 54 usando ácido 3-formilbenzoico (66,2 mg, 0,441 mmol) se produjo ácido 3-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (35 mg, 0,076 mmol, 20,67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,24 (s, 1H), 8,18 (dt, J = 1,26, 7,83 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,17 - 7,29 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 3,57 (d, J = 12,38 Hz, 2H), 3,07 - 3,25 (m, 4H), 3,03 (dt, J = 3,76, 7,39 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J = 3,54, 6,32, 9,85 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 13,64 Hz, 3H), 1,53 - 1,81 (m, 3H), 1,41 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,52 min; MS (ESI): 365,4 [M+H]⁺.

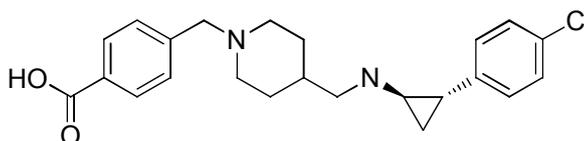
Ejemplo 60Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-Bromofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

35 A una solución de 4-((4-formilpiperidin-1-il)metil)benzoato de *tert*-butilo (250 mg, 0,824 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió trans-2-(4-bromofenil)ciclopropilamina (210 mg, 0,989 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante 2 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cianotrihidroborato de sodio (78 mg, 1,236 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml). La reacción se concentró y se añadieron 50 ml de diclorometano. Las capas se separaron. El orgánico se lavó con ácido acético al 10 % (50 ml). Las capas se separaron y se añadieron 50 ml de salmuera y el sólido formado se filtró. El sólido se calentó a reflujo en HCl 1 M durante 30 min, después se enfrió a 0 °C y después de 1 hora el sólido se filtró. Se aisló ácido 4-((4-(((trans-2-(4-bromofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (120 mg, 0,221 mmol, 26,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,14 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 4,44 (s a, 2H), 3,55 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 3,06 - 3,25 (m, 4H), 3,01 (dt, J = 3,98, 7,71 Hz, 1H), 2,59 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,02 - 2,29 (m, 3H), 1,53 - 1,80 (m, 3H), 1,41 (q, 1H); LC-MS Tr = 0,61 min; MS (ESI): 445,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

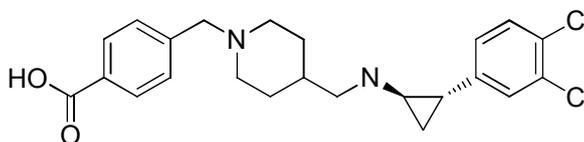
Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 60 usando trans-2-(4-clorofenil)ciclopropilamina (172 mg, 1,028 mmol) se produjo ácido 4-((4-(((trans-2-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (120 mg, 0,242 mmol, 28,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,14 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,55 (d, J = 10,86 Hz, 2H), 3,09 - 3,28 (m, 4H), 3,05 (dt, J = 4,07, 7,77 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 1,99 - 2,33 (m, 3H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 1,65 (ddd, J = 4,29, 6,63, 10,55 Hz, 1H), 1,41 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,59 min; MS (ESI): 399,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

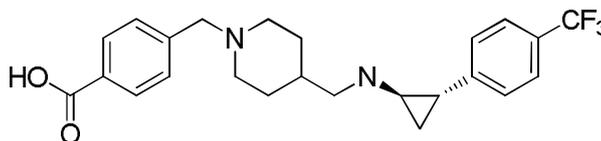
Ácido 4-((4-(((trans-2-(3,4-diclorofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 60 usando trans-2-(3,4-diclorofenil)ciclopropilamina (160 mg, 0,791 mmol) se produjo ácido 4-((4-(((trans-2-(3,4-diclorofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (70 mg, 0,131 mmol, 19,93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,02, 8,34 Hz, 1H), 4,44 (s a, 2H), 3,55 (s a, 2H), 2,89 - 3,27 (m, 5H), 2,62 (ddd, J = 3,66, 6,32, 9,98 Hz, 1H), 1,96 - 2,30 (m, 3H), 1,66 (ddd, J = 4,67, 6,51, 10,55 Hz, 3H), 1,45 (q, 1H); LC-MS Tr = 0,65 min; MS (ESI): 433,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

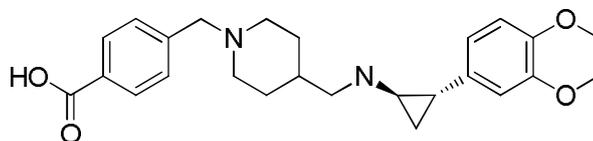
Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-(Trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 60 usando trans-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropilamina (223 mg, 1,107 mmol) se produjo ácido 4-((4-(((trans-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (62 mg, 0,117 mmol, 12,63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,50 - 3,72 (m, 2H), 3,04 - 3,27 (m, 5H), 2,70 (ddd, J = 3,54, 6,44, 10,23 Hz, 1H), 2,00 - 2,31 (m, 3H), 1,70 (ddd, J = 4,55, 6,63, 10,55 Hz, 3H), 1,51 (q, 1H); LC-MS Tr = 0,66 min; MS (ESI): 433,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

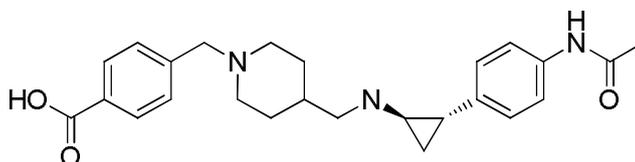
Ácido 4-((4-(((trans-2-(3,4-Dimetoxifenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



5 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 60 usando trans-2-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropilamina (199 mg, 1,028 mmol) se produjo ácido 4-((4-(((trans-2-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (110 mg, 0,210 mmol, 24,51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 2,02, 8,08 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (d, J = 10,61 Hz, 2H), 3,05 - 3,27 (m, 4H), 2,99 (dt, J = 3,98, 7,71 Hz, 1H), 2,55 (ddd, J = 3,79, 6,57, 10,36 Hz, 1H), 2,02 - 2,26 (m, 3H), 1,71 (d, J = 1,77 Hz, 2H), 1,55 (ddd, J = 4,42, 6,51, 10,55 Hz, 1H), 1,38 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,48 min; MS (ESI): 425,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

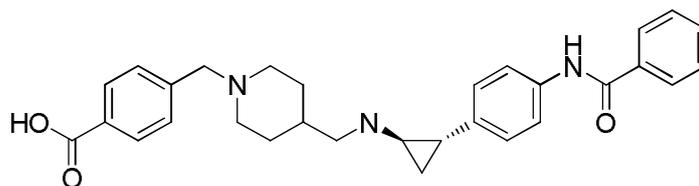
Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-Acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



15 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 60 usando N-(4-(trans-2-aminociclopropil)fenil)acetamida (JACS 2010, 132, 6827) (115 mg de material protegido Boc, 0,396 mmol, utilizado después de la desprotección) se produjo ácido 4-((4-(((trans-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (30 mg, 0,058 mmol, 14,57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,57 (d, J = 12,38 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 12,00 Hz, 2H), 3,00 (dt, J = 3,98, 7,71 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,03 - 2,23 (m, 6H), 1,62 - 1,77 (m, 2H), 1,58 (ddd, J = 4,29, 6,63, 10,55 Hz, 1H), 1,38 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,40 min; MS (ESI): 422,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

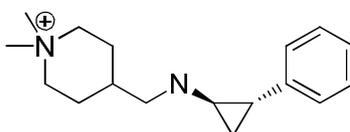
Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-Benzamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



25 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 60 usando N-(4-(trans-2-aminociclopropil)fenil)benzamida (JACS 2010, 132, 6827) (139 mg de material protegido Boc, 0,396 mmol, utilizado después de la desprotección) se produjo ácido 4-((4-(((trans-2-(4-benzamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (18 mg, 0,031 mmol, 9,32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,16 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,86 - 7,98 (m, 2H), 7,65 - 7,75 (m, 4H), 7,57 - 7,64 (m, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,54 - 3,62 (m, 2H), 3,08 - 3,25 (m, 3H), 3,04 (dt, J = 3,88, 7,64 Hz, 1H), 2,45 - 2,66 (m, 1H), 2,04 - 2,26 (m, 3H), 1,52 - 1,78 (m, 2H), 1,43 (q, J = 7,07 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,06 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,59 min; MS (ESI): 484,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

35 Yoduro de 1,1-dimetil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-ilo

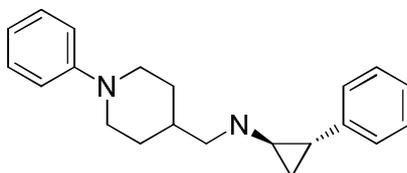


A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (100 mg, 0,306 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (242 mg, 1,226 mmol) seguido de yodometano (0,077 ml, 1,226 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó.

5 El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa (AcCN del 5 al 70 %:Agua, con ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se combinaron y se evaporaron. El aceite resultante se disolvió en 2 ml de etanol y se añadió 1 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se evaporó. El sólido se suspendió en acetonitrilo y se filtró por un filtro de jeringa. El licor madre se evaporó. Se aisló yoduro de 1,1-dimetil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-ilo (28 mg, 0,065 mmol, 21,29 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,18 - 7,29 (m, 3H), 3,64 - 3,72 (m, 1H), 3,64 - 3,81 (m, 0H), 3,53 - 3,64 (m, 2H), 3,46 (td, *J* = 3,28, 12,88 Hz, 2H), 3,29 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (dt, *J* = 4,07, 7,77 Hz, 1H), 2,63 (ddd, *J* = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,14 - 2,29 (m, *J* = 3,73, 3,73, 3,73, 7,63, 15,30 Hz, 1H), 2,02 - 2,11 (m, 2H), 1,80 - 1,97 (m, 2H), 1,64 (ddd, *J* = 4,55, 6,57, 10,61 Hz, 1H), 1,43 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,41 min; MS (ESI): 259,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

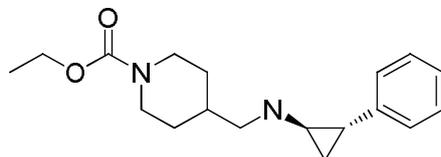
15 trans-2-fenil-N-((1-fenilpiperidin-4-il)metil)ciclopropanamina



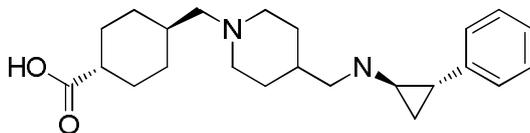
20 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (200 mg, 0,429 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron bromobenceno (0,045 ml, 0,429 mmol) seguido de *tert*-butóxido de sodio (82 mg, 0,858 mmol), Pd₂(dba)₃ (7,86 mg, 8,58 μmol) y Q_Phos (12,18 mg, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 4 horas. Se añadió agua (5 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa (ACCN del 5 al 40 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron. El aceite aislado se disolvió en 6 ml de EtOH y 3 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se concentró. Después, la solución resultante se dividió entre 2 ml de agua y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 3 ml de acetonitrilo. Se añadieron 0,5 ml de HCl 4 M/dioxano. Después de 5 minutos, se añadieron por goteo 10 ml de dietil éter. El sólido de color blanco se filtró. Se aisló trans-2-fenil-N-((1-fenilpiperidin-4-il)metil)ciclopropanamina (20 mg, 0,050 mmol, 11,68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,75 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,51 - 7,69 (m, 3H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,12 - 7,31 (m, 3H), 3,65 - 3,88 (m, 4H), 3,31 (s, 1H), 3,08 (dt, *J* = 4,07, 7,77 Hz, 1H), 2,62 (ddd, *J* = 3,66, 6,63, 10,42 Hz, 1H), 2,36 (ddd, *J* = 4,29, 7,45, 11,24 Hz, 1H), 2,26 (dd, *J* = 2,53, 14,65 Hz, 2H), 1,88 - 2,06 (m, 2H), 1,63 (ddd, *J* = 4,29, 6,63, 10,55 Hz, 1H), 1,37 - 1,52 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,59 min; MS (ESI): 307,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

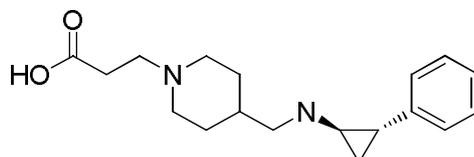
4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de etilo



35 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (170 mg, 0,521 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadieron trietilamina (0,145 ml, 1,042 mmol) seguido de clorofornato de etilo (0,055 ml, 0,573 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. El aceite se dividió entre 3 ml de etanol y 3 M de NaOH 1 M. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y se añadieron 10 ml de acetato de etilo seguido de 4 ml de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 5 ml de AcCN al 10 %:Et₂O y se añadieron 0,5 ml de HCl 4 M/dioxano. La suspensión se agitó durante 30 min y después se filtró. Se aisló 4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de etilo (120 mg, 0,336 mmol, 64,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 4,19 (dd, *J* = 1,26, 13,64 Hz, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,16 Hz, 3H), 3,15 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,02 (dt, *J* = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 3,28 Hz, 2H), 2,54 (ddd, *J* = 3,66, 6,69, 10,36 Hz, 1H), 1,99 (ddd, *J* = 4,04, 7,52, 11,18 Hz, 1H), 1,82 (d, *J* = 12,13 Hz, 2H), 1,56 (ddd, *J* = 4,29, 6,63, 10,55 Hz, 1H), 1,42 (q, *J* = 6,82 Hz, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H), 1,17 - 1,33 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,76 min; MS (ESI): 303,3 [M+H]⁺.

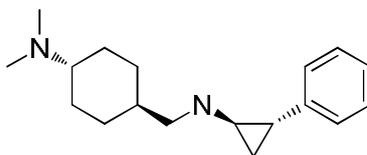
Ejemplo 70Ácido trans-4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico

5 A una solución of 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (250 mg, 0,766 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió 4-formilciclohexanocarboxilato de trans-metilo (130 mg, 0,766 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 minutos a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro de sodio (96 mg, 1,532 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (40 ml). La mezcla de reacción se concentró. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por HPLC preparativa (ACCN del 10 al 60 %:agua con ácido fórmico al 0,1 % como modificador). Las fracciones se combinaron y se evaporaron. El aceite resultante se disolvió en 10 ml de metanol y se añadieron 5 ml de NaOH 1 M en porciones. La solución se agitó durante 1 hora hasta que nada de producto protegido fue visible por LC-MS. La solución se concentró y se inyectó en HPLC preparativa (AcCN del 2 al 20 %:agua con ácido fórmico al 0,1 % como modificador). Las fracciones se combinaron, se añadió HCl 6 M (12 ml) y se evaporó. Se aisló ácido trans-4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxílico (50 mg, 0,107 mmol, 13,98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,07 - 7,29 (m, 3H), 3,67 (d, J = 12,63 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,82 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 6,82 Hz, 2H), 2,98 - 3,10 (m, 4H), 2,63 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,29 (tt, J = 3,54, 12,25 Hz, 1H), 2,01 - 2,24 (m, 5H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 1,90 (dt, 1H), 1,69 - 1,85 (m, 2H), 1,64 (ddd, J = 4,29, 6,57, 10,61 Hz, 1H), 1,51 (qd, J = 3,16, 13,01 Hz, 2H), 1,33 - 1,45 (m, 1H), 1,03 - 1,25 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,50 min; MS (ESI): 371,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 71Ácido 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propanoico

25 A una solución de 3-(4-formilpiperidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo (2,3 g, 9,53 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,523 g, 11,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cianotrihidroborato de sodio (0,898 g, 14,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml). La reacción se concentró. Se añadieron 50 ml de diclorometano. Las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo 1 x con 50 ml de ácido acético al 10 %, salmuera y se separó y se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró, se evaporó. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo y el sólido formado se filtró.

30 El sólido se suspendió en HCl 1 M, se calentó a reflujo durante 10 minutos y se evaporó. El sólido se suspendió en acetato de etilo y se filtró. Se aisló ácido 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propanoico (500 mg, 1,319 mmol, 13,84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 3,68 (d, J = 12,13 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,00 - 3,16 (m, 3H), 2,90 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 2,63 (ddd, J = 3,66, 6,57, 10,23 Hz, 1H), 2,02 - 2,30 (m, 3H), 1,54 - 1,79 (m, 3H), 1,41 (q, J = 6,82 Hz, 1H); LC-MS Tr = 0,42 min; MS (ESI): 303,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 72trans-N,N-Dimetil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanamina

40 Paso 1

[trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de (trans-4-formilciclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (500 mg, 2,200 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (20 ml) y ácido acético (0,151 ml, 2,64 mmol) se le añadió trans-2-fenilciclopropil]amina (448 mg, 2,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1399 mg, 6,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. Se añadieron agua (10 ml) seguido de diclorometano (30 ml). Las capas se separaron, la orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El sólido formado se suspendió en dietil éter, se sonicó y se filtró. Se aisló [trans-4-((trans-2-fenilciclopropil]amino)metil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (400 mg, 1,103 mmol, 50,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,88 (s a, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 3,21 - 3,48 (m, 1H), 2,81 - 3,07 (m, 3H), 2,58 - 2,80 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 2,15, 12,76 Hz, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H), 1,93 (ddd, J = 4,55, 6,25, 10,42 Hz, 2H), 1,31 - 1,51 (m, 9H), 1,20 - 1,34 (m, 1H), 0,94 - 1,20 (m, 4H); LC-MS Tr = 0,88 min; MS (ESI): 345,3 [M+H]⁺.

Paso 2

N-((trans-4-Aminociclohexil)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida

A una solución de (trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1,161 mmol) en cloroformo (15 ml) se le añadió trietilamina (0,486 ml, 3,48 mmol) seguido de adición lenta de anhídrido trifluoroacético (0,180 ml, 1,277 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron Na₂CO₃ 1 M (20 ml) seguido de 20 ml de diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 10 ml de cloroformo y se añadieron 5 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La solución se evaporó. Se añadieron Na₂CO₃ 1 M (20 ml) seguido de 20 ml de DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se aisló N-((trans-4-aminociclohexil)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (310 mg, 0,911 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,09 - 7,27 (m, 3H), 3,48 (t, J = 6,44 Hz, 1H), 3,06 - 3,19 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,38 - 2,50 (m, 1H), 1,85 - 1,97 (m, 2H), 1,66 - 1,83 (m, 3H), 1,55 - 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,55 (m, 1H), 1,33 (s, 1H), 0,95 - 1,23 (m, 4H); LC-MS Tr = 0,86 min; MS (ESI): 341,2 [M+H]⁺.

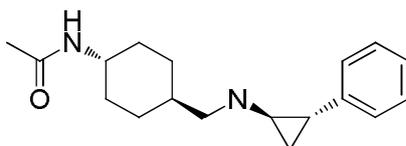
Paso 3

trans-N,N-Dimetil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanamina

A una suspensión de N-((trans-4-aminociclohexil)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (100 mg, 0,294 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) se le añadió formaldehído (0,044 ml, 0,588 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (187 mg, 0,881 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el aceite resultante se disolvió en 10 ml de diclorometano. La capa orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1 M, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite producido se purificó por HPLC preparativa (AcCN del 5 al 40 %:agua con ácido fórmico al 0,1 % como modificador). Las fracciones se combinaron y se evaporaron. El aceite resultante se disolvió en 6 ml de EtOH y 3 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, después se concentró. Después, la solución resultante se dividió entre 2 ml de agua y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 0,5 ml de HCl 4 M/dioxano. La suspensión se agitó durante 30 minutos, después se añadieron 5 ml de dietil éter y el sólido se filtró. Se aisló trans-N,N-dimetil-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanamina (28 mg, 0,086 mmol, 29,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,09 - 7,30 (m, 3H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,12 (d, J = 6,82 Hz, 2H), 3,01 (dt, J = 3,98, 7,71 Hz, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,59 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 2,78, 12,63 Hz, 2H), 2,09 (d, J = 13,39 Hz, 2H), 1,78 - 1,93 (m, 1H), 1,55 - 1,68 (m, 3H), 1,40 (q, J = 6,82 Hz, 1H), 1,27 (qd, J = 3,03, 12,80 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,48 min; MS (ESI): 273,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

N-(trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)acetamida

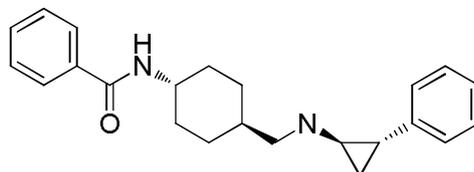


Seguendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 72 paso 3 usando cloruro de acetilo (0,025 ml, 0,353 mmol) se produjo N-(trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)acetamida (52 mg, 0,153 mmol, 52,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,05 - 7,23 (m, 2H), 3,59 - 3,72 (m, 1H), 3,10 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,00 (dt, J = 4,07, 7,77 Hz, 1H), 2,45 - 2,60 (m, 1H), 1,96 - 2,03 (m, 5H), 1,92 (dd, J = 2,15, 12,76 Hz, 2H), 1,76 (ddd, J = 3,28,

7,45, 10,99 Hz, 1H), 1,50 - 1,65 (m, 1H), 1,37 - 1,46 (m, 1H), 1,10 - 1,37 (m, 4H); LC-MS Tr = 0,59 min; MS (ESI): 287,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

N-(trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)benzamida

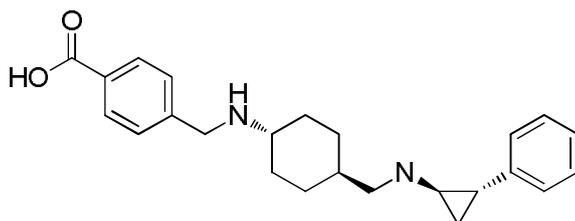


5

10 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 72 paso 3 usando cloruro de benzoilo (0,041 ml, 0,353 mmol) se produjo N-(trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)benzamida (20 mg, 0,049 mmol, 27,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,76 - 7,88 (m, 2H), 7,51 - 7,59 (m, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,11 - 7,23 (m, 2H), 3,89 (tt, J = 3,98, 11,68 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,02 (dt, J = 4,07, 7,77 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 3,41, 6,57, 10,23 Hz, 1H), 2,09 (dd, J = 3,28, 12,88 Hz, 2H), 1,97 (dd, J = 2,65, 13,26 Hz, 2H), 1,70 - 1,88 (m, J = 3,88, 3,88, 7,74, 15,06 Hz, 1H), 1,51 - 1,61 (m, 1H), 1,44 - 1,51 (m, 2H), 1,38 - 1,44 (m, 1H), 1,22 - 1,35 (m, 2H); LC-MS Tr = 0,78 min; MS (ESI): 349,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

15 Ácido 4-(((trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)amino)metil)benzoico

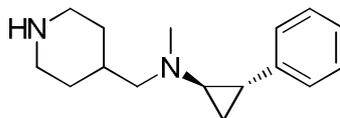


20 A una solución de N-((trans-4-aminociclohexil)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (100 mg, 0,294 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se le añadió ácido 4-formilbenzoico (48,5 mg, 0,323 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (187 mg, 0,881 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, y se disolvió en 1 ml de agua y 2 ml de metanol. La mezcla de reacción se inyectó en HPLC preparativa (AcCN del 5 al 40 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron. El aceite resultante se disolvió en 6 ml de EtOH y 3 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, después se evaporó. El producto resultante se inyectó en HPLC preparativa (AcCN del 2 al 20 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron. Se añadió 1 ml de HCl 1 M a cada fracción y el producto se evaporó. Se aisló ácido 4-(((trans-4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexil)amino)metil)benzoico (60 mg, 0,151 mmol, 51,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 - 13,69 (m, 1H), 9,23 - 9,66 (m, 4H), 7,99 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,11 - 7,26 (m, 3H), 4,24 (s a, 2H), 2,79 - 3,09 (m, 4H), 2,58 (ddd, J = 3,54, 6,38, 10,04 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 11,12 Hz, 2H), 1,65 - 1,85 (m, 1H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,46 (q, J = 12,38 Hz, 2H), 1,18 - 1,34 (m, 1H), 1,03 (q, J = 12,04 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,56 min; MS (ESI): 379,4 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 76

4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidina



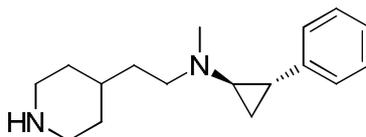
35

40 A una solución de 4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,303 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y N,N-dimetilformamida (DMF) (0,5 ml) se le añadió carbonato de potasio (125 mg, 0,908 mmol) seguido de yodometano (0,038 ml, 0,605 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó. El aceite se purificó en HPLC preparativa (AcCN del 5 al 70 %:H₂O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se recolectaron. La solución se neutralizó con NH₄OH,

concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 2 ml de dioxano y 1 ml de HCl. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos, después se evaporó a sequedad. Se aisló 4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidina (12 mg, 0,041 mmol, 13,41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,35 (d, *J* = 4,29 Hz, 2H), 7,14 - 7,30 (m, 3H), 3,47 (d, *J* = 13,14 Hz, 2H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 3,12 - 3,27 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 8,34 Hz, 3H), 2,89 - 3,05 (m, 1H), 2,77 - 2,89 (m, 1H), 2,04 - 2,52 (m, 3H), 1,83 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 1,37 - 1,73 (m, 3H); LC-MS Tr = 0,38 min; MS (ESI): 245,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

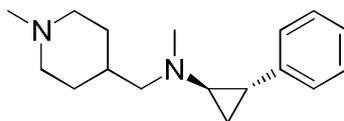
trans-N-Metil-2-fenil-N-(2-(piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 78 usando 4-(2-((trans-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,247 mmol) se produjo trans-N-metil-2-fenil-N-(2-(piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina (45 mg, 0,129 mmol, 52,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,12 - 7,31 (m, 3H), 3,38 - 3,54 (m, 4H), 3,10 - 3,21 (m, 1H), 3,06 (d, *J* = 7,58 Hz, 3H), 2,87 - 3,03 (m, 2H), 2,57 - 2,81 (m, 1H), 1,71 - 2,12 (m, 6H), 1,67 (ddd, *J* = 4,55, 6,63, 10,80 Hz, 1H), 1,30 - 1,61 (m, 3H); LC-MS Tr = 0,40 min; MS (ESI): 259,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

trans-N-Metil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina

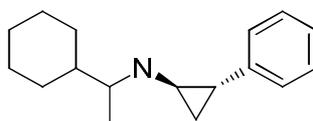


A una suspensión de 4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,257 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) se le añadió formaldehído - 37 % en agua (0,038 ml, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (109 mg, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se evaporó, y el aceite resultante se disolvió en 10 ml de diclorometano. La capa orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1 M, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

Después, el aceite resultante se disolvió en 2 ml de dioxano y 1 ml de HCl 1 M. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos y después se evaporó. El aceite de color amarillo se disolvió en 10 ml de diclorometano. La capa orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1 M, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y se añadió formaldehído - 37 % en agua (0,038 ml, 0,514 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (109 mg, 0,514 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, y el aceite producido se disolvió en 10 ml de diclorometano. La capa orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1 M, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó en HPLC preparativa (AcCN del 2 al 10 %:agua con ácido fórmico al 0,1 % como modificador. Las fracciones se combinaron y se evaporaron. Se aisló trans-N-metil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (18 mg, 0,056 mmol, 21,84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 3,40 - 3,68 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,43 - 2,55 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,77 - 1,99 (m, 3H), 1,28 - 1,49 (m, 2H), 1,09 (dt, *J* = 4,77, 9,41 Hz, 1H), 0,96 - 1,05 (m, 1H); LC-MS Tr = 0,39 min; MS (ESI): 259,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

trans-N-(1-ciclohexiletil)-2-fenilciclopropanamina

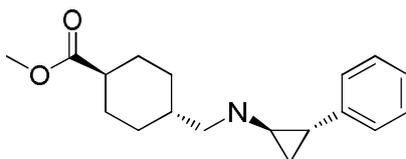


A una solución de 1-ciclohexiletanona (95 mg, 0,751 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (40 ml) y ácido acético (0,052 ml, 0,901 mmol) se le añadió [(trans)-2-fenilciclopropil]amina (100 mg, 0,751 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (477 mg, 2,252

mmol) y la mezcla de reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado. Se añadieron agua (20 ml) seguido de diclorometano (40 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El sólido se suspendió en dietiléter, se soncó y se filtró. Se aisló *trans*-N-(1-ciclohexiletil)-2-fenilciclopropanamina (48 mg, 0,187 mmol, 24,95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 - 9,35 (m, 1H), 8,80 - 9,03 (m, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 3H), 3,23 (s, 1H), 2,91 (d, $J = 2,78$ Hz, 1H), 2,57 (ddd, $J = 3,54, 6,44, 9,98$ Hz, 1H), 1,68 - 1,87 (m, 4H), 1,57 - 1,68 (m, 2H), 1,46 - 1,57 (m, 1H), 1,26 - 1,42 (m, 1H), 1,18 - 1,24 (m, 3H), 0,95 - 1,18 (m, 4H); LC-MS Tr = 0,83 min; MS (ESI): 244,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80

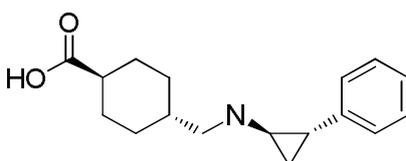
10 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo



A una solución de *trans*-2-fenilciclopropanamina (80 mg, 0,601 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió 4-formilciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo (102 mg, 0,601 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro de sodio (75 mg, 1,201 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml). La reacción se concentró y se añadieron 20 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó en HPLC preparativa (AcCN del 10 al 60 %:agua con ácido fórmico al 0,1 % como modificador). Se añadieron 0,5 ml de HCl 6 M en cada fracción y el producto se evaporó. Se aisló 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil) ciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo (95 mg, 0,250 mmol, 41,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 2,99 (dt, $J = 4,11, 7,45$ Hz, 1H), 2,49 (ddd, $J = 3,79, 6,57, 10,36$ Hz, 1H), 2,35 (tt, $J = 3,63, 12,28$ Hz, 1H), 2,07 (dd, $J = 3,54, 13,39$ Hz, 2H), 1,93 (dd, $J = 3,28, 13,14$ Hz, 2H), 1,66 - 1,83 (m, $J = 3,57, 3,57, 7,70, 7,70, 15,36$ Hz, 1H), 1,50 - 1,58 (m, 1H), 1,36 - 1,50 (m, 3H), 1,15 (qd, $J = 3,54, 12,72$ Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,83 min; MS (ESI): 288,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 81

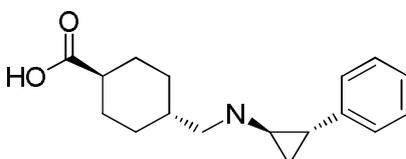
Ácido *trans*-4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico



El 4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo (80 mg, 0,278 mmol) se agitó en una mezcla de metanol (3 ml) e hidróxido de sodio (3 ml, 3,00 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la solución se concentró y se purificó por HPLC preparativa (AcCN del 5 al 50 %: H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones se combinaron, se añadieron 0,5 ml de HCl 6 M en cada fracción y el producto se evaporó. Se aisló ácido *trans*-4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico (30 mg, 0,082 mmol, 29,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,08 - 7,22 (m, 2H), 3,09 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 3,00 (dt, $J = 4,07, 7,77$ Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 3,79, 6,57, 10,36$ Hz, 1H), 2,29 (tt, $J = 3,54, 12,25$ Hz, 1H), 2,08 (dd, $J = 3,28, 13,39$ Hz, 2H), 1,94 (dd, $J = 3,03, 13,14$ Hz, 2H), 1,76 (ddd, $J = 4,29, 7,71, 11,24$ Hz, 1H), 1,55 (ddd, $J = 4,55, 6,57, 10,61$ Hz, 1H), 1,43 - 1,52 (m, 2H), 1,35 - 1,42 (m, 1H), 1,15 (qd, $J = 3,54, 12,72$ Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,62 min; MS (ESI): 274,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 82

Ácido *trans*-4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico

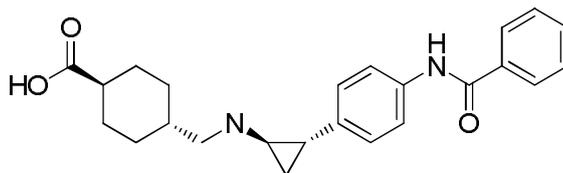


40 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 81 usando (1*R*,2*S*)-2-

fenilciclopropanamina (200 mg de sal de tartrato, 0,706 mmol, basificada libre antes del uso) se produjo ácido trans-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico (82 mg, 0,251 mmol, 35,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 3,09 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 2,97 - 3,02 (m, 1H), 2,52 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,29 (tt, J = 3,57, 12,22 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 3,28, 13,39 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 3,03, 13,14 Hz, 2H), 1,65 - 1,85 (m, 1H), 1,55 (td, J = 3,54, 6,95 Hz, 1H), 1,42 - 1,52 (m, 2H), 1,36 - 1,43 (m, 1H), 1,15 (qd, J = 3,54, 12,72 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,62 min; MS (ESI): 274,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

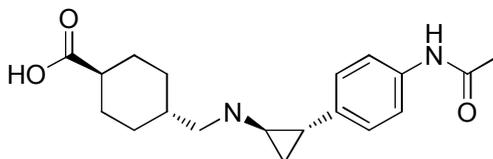
Ácido 4-(((trans-2-(4-Benzamidofenil)ciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 81 usando N-(4-(trans-2-aminociclopropil)fenil)benzamida (400 mg de material protegido Boc, 1,135 mmol, usado después de la desprotección) proporcionó ácido 4-(((trans-2-(4-benzamidofenil)ciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico (25 mg, 0,058 mmol, 5,14 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 - 7,97 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,57 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,01 (dt, J = 4,14, 7,64 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J = 3,54, 6,63, 10,29 Hz, 1H), 2,30 (tt, J = 3,54, 12,25 Hz, 1H), 2,09 (dd, J = 3,16, 13,52 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 2,91, 13,26 Hz, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 1H), 1,45 - 1,57 (m, 3H), 1,42 (q, J = 6,82 Hz, 1H), 1,16 (qd, J = 3,54, 12,72 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,69 min; MS (ESI): 393,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

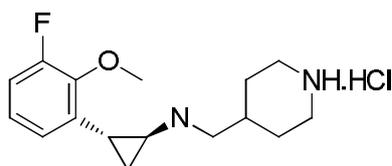
Ácido 4-(((trans-2-(4-Acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico



Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 81 usando N-(4-(trans-2-aminociclopropil)fenil)acetamida (JACS 2010, 132, 6827) (102 mg de material protegido Boc, 0,353 mmol, usado después de la desprotección) proporcionó ácido 4-(((trans-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico (30 mg, 0,074 mmol, 20,88 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,52 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,08 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 2,97 (dt, J = 3,88, 7,64 Hz, 1H), 2,51 (td, J = 3,28, 6,69 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,94 (d, J = 11,87 Hz, 2H), 1,76 (ddd, J = 3,66, 7,52, 11,05 Hz, 1H), 1,41 - 1,58 (m, 3H), 1,37 (q, J = 7,24 Hz, 1H), 1,15 (qd, J = 3,28, 12,72 Hz, 2H); LC-MS Tr = 0,49 min; MS (ESI): 331,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

Clorhidrato de trans-2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)ciclopropanamina

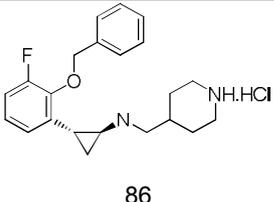
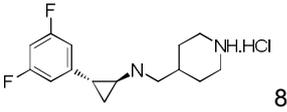
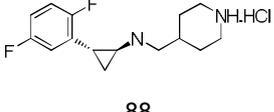


A una solución de clorhidrato de trans-2-(3-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropanamina (Biochemistry 2010, 49(30), 6494) (500 mg, 2,76 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (20 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (588 mg, 2,76 mmol) y se agitó durante 3 min, después se añadió Na(OAc)₃BH (1,75 g, 8,28 mmol) y se agitó durante 10 min a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2 % en DCM para proporcionar 4-(((trans)-2-(3-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 25 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo. LCMS (ES) m/e 379,45 (M+H)⁺.

5 A una solución de 4-(((trans)-2-(3-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,529 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (30 ml) y se agitó durante 8 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con dietiléter (50 ml), EtOAc (20 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar clorhidrato de (trans)-2-(3-fluoro-2-metoxifenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)ciclopropanamina (130 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco.

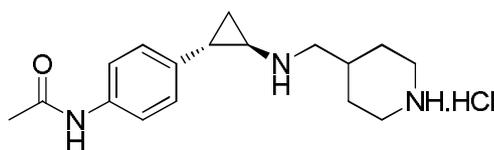
LCMS (ES) m/e 279,45 (M+H)⁺, 95,34 %, (DMSO-d₆) δ ppm 9,53 (s a, 2H), 8,88 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 7,15 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,29 (d, 2H), 3,0 (s a, 3H), 2,79-2,89 (m, 3H), 2,05 (s a, 1H), 1,96 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,38-1,47 (m, 2H), 1,24-1,29 (m, 1H).

10 Los siguientes ejemplos se sintetizaron comenzando de la fenil ciclopropilamina apropiadamente sustituida (Biochemistry 2010, 49(30), 6494) en un procedimiento análogo al Ejemplo 85.

Ejemplo	LC/MS m/e	RMN ¹ H (400 MHz en DMSO-d ₆)
 <p>86</p>	355,25 (M+H) ⁺	δ ppm 9,53 (d a, 2H), 8,82 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 7,56 (d, J=6,8 Hz, 2H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,15-7,19 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 6,788 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,16 (d, J=11,2 Hz, 1H), 5,061 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,23 (d, J=12,8, 2H), 2,80-2,99 (m, 6H), 1,98 (s a, 1H), 1,89 (d, J=14,00 Hz, 1H), 1,76 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,57-1,60 (m, 1H), 1,21-1,39 (m, 3H).
 <p>87</p>	267,20 (M+H) ⁺	δ ppm 9,49 (s a, 2H), 8,78 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,99 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,27 (d, J=12,4 Hz, 2H), 3,05 (s a, 3H), 2,83-2,89 (m, 2H), 2,61 (s a, 1H), 2,01 (s a, 1H), 1,93 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,36-1,44 (m, 3H).
 <p>88</p>	267,24 (M+H) ⁺	δ ppm 9,58 (s a, 2H), 8,82 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 3,27 (d, J=13,2 Hz, 2H), 3,10 (s a, 1H), 2,99 (s a, 2H), 2,81-2,89 (m, 2H), 2,72 (s a, 1H), 2,04 (s a, 1H), 1,95 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,65-1,67 (m, 1H), 1,37-1,45 (m, 3H).

Ejemplo 89

Clorhidrato de N-(4-((trans)-2-((Piperidin-4-ilmetil)amino)ciclopropil)fenil)acetamida



15 Paso 1

((trans)-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo

20 A una solución enfriada de ((trans)-2-(4-aminofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (1 g, 4,03 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron TEA (0,842 ml, 6,04 mmol), cloruro de acetilo (0,315 ml, 4,43 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con DCM (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamiz 100-200), compuesto eluido en MeOH al 2 % en DCM para proporcionar ((trans)-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (900 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ES) m/e 289,26 (M-H).

Paso 2

25 N-(4-((trans)-2-Aminociclopropil)fenil)acetamida

A ((trans)-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo, paso 1 (900 mg, 3,10 mmol) se le añadió HCl 4 M (3,444 ml, 13,78 mmol) en 1,4-dioxano y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con EtOAc (10 ml) y se secó al vacío para producir clorhidrato de N-(4-((trans)-2-aminociclopropil)fenil)acetamida, (700 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) m/e 190,2 (M+H).

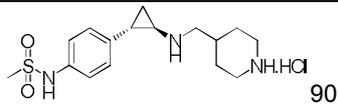
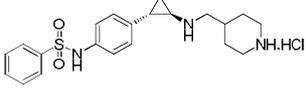
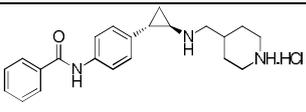
Paso 34-(((trans)-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil) amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de clorhidrato de N-(4-((trans)-2-aminociclopropil)fenil)acetamida, (150 mg, 0,662 mmol) en una mezcla de diclorometano (10 ml) y metanol (5 ml) se le añadió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (141 mg, 0,662 mmol) y se agitó durante 5 min, después se añadió Na(OAc)₃BH (210 mg, 0,992 mmol) y se agitó durante 30 min. El producto en bruto se diluyó con DCM (100 ml) y se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (20 ml), solución de salmuera (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamiz 100-200) columna, eluyendo con MeOH en DCM. El compuesto se eluyó en MeOH al 4 % en DCM para proporcionar 4-(((trans)-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,387 mmol, 58,5 % de rendimiento). LCMS (ES) m/e 387,96 (M+H), 95,06 %

Paso 4Clorhidrato de N-(4-((trans)-2-((piperidin-4-ilmetil)amino)ciclopropil)fenil)acetamida

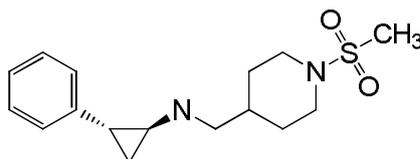
A 4-(((trans)-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,335 mmol) en 1,4-dioxano se le añadió HCl 4 M (5 ml, 20,00 mmol) en 1,4-dioxano y se agitó durante 2 horas a TA. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con EtOAc (10 ml), dietil éter (10 ml) y n-pentano (20 ml), se secó a alto vacío para proporcionar N-(4-((trans)-2-((piperidin-4-ilmetil)amino)ciclopropil)fenil)acetamida, sal de HCl (100 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES) m/e 288,32 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,40 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,23 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 3,68 (s, 1 H), 3,51 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 3,25 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 2,99-3,09 (m, 3 H), 2,55-2,60 (m, 1 H), 2,18 (s, 4H), 2,06-2,09 (d, 2H), 1,43-1,61 (m, 4H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron comenzando de la fenil ciclopropil amina apropiadamente sustituida en un procedimiento análogo al Ejemplo 89.

Ejemplo	LCMS m/e	RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O)
 90	322,12 (M+H) ⁺	δ 7,27 (t, J=9,2 Hz, 4H), 3,50 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 3,25 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 3,00-3,10 (m, 6H), 2,56-2,1 (m, 1H), 2,14-2,17 (m, 1 H), 2,07 (d, J=14,4 Hz 2H), 1,51-1,61 (d, 3H), 1,43-1,48 (m, 1H).
 91	384,09 (M+H) ⁺	δ 7,77 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,69 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,06-7,13 (q, 4H), 3,49 (d, J=11,6 Hz, 2 H), 3,21 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 3,03 (t, J=12,8 Hz, 2H), 2,92-2,96 (m, 1H), 2,48-2,52 (m, 1 H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (d, J=14,8 Hz, 2H), 1,50-1,58 (m, 3H), 1,37-1,41 (m, 1H).
 92	350,13 (M+H) ⁺	δ 7,90 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,69 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,29 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,51 (d, J=12,8 Hz, 2 H), 3,26 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 3,02-3,09 (m, 3H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,07-2,22 (m, 3 H), 1,46-1,62 (m, 4H).

Ejemplo 93

25 (trans)-N-((1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina

Paso 12,2,2-Trifluoro-N-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida

A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil) acetamida, sal de TFA (300 mg, 0,92 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,385 ml, 2,76 mmol) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió MsCl (0,106 ml, 1,38 mmol) y se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con DCM (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2x25 ml), salmuera (25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El compuesto

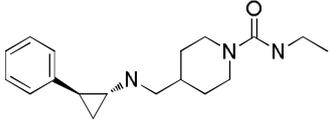
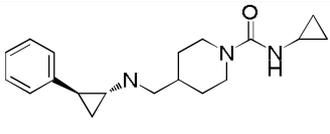
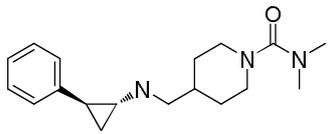
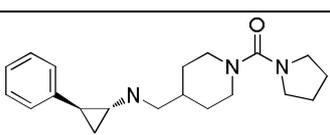
en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (tamiz 100-200) con acetato de etilo al 35 %/éter de petróleo como eluyente y se aisló el producto deseado 2,2,2-trifluoro-N-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)metil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida (150 mg, 40,4 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ES+): 405,4 [M+H]⁺.

5 Paso 2

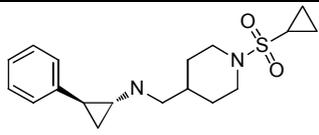
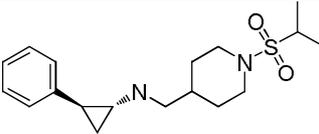
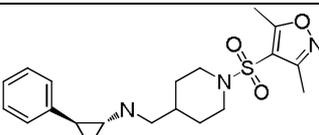
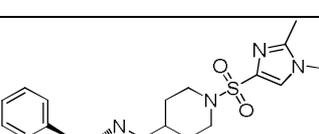
(trans)-N-((1-(Metilsulfonyl)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina

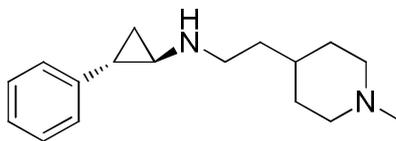
A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)metil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida (150 mg, 0,37 mmol) en una mezcla de MeOH (6 ml) y H₂O (4 ml) se le añadió KOH (62 mg, 1,11 mmol) a 0 °C se agitó durante 2 h ta. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl al 50 % y se lavó con acetato de etilo (2x10 ml). La capa acuosa se basificó con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (trans)-N-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina (57 mg, 51,8 %) en forma de un aceite gomoso incoloro. HPLC-97,64 %, m/z 309,35 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 7,23-7,25 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,81 (d, J=11,2 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,60-2,66 (m, 4H), 2,30-2,34 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 3H), 1,52-1,56 (m, 2H), 1,29-1,36 (m, 2H), 0,95-1,06 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando un procedimiento análogo al Ejemplo 89 usando el cloruro de sulfonilo, isocianato u otros medios apropiados para sintetizar una urea.

Ejemplo	LCMS m/e	RMN ¹ H (400 MHz en DMSO-d ₆ /CDCl ₃)
 <p>94</p>	302,22 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) δ ppm 7,19-7,23 (m, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,33-6,35 (t, J=10,4 Hz, 1H), 3,90 (d, J=16 Hz, 2H), 2,98-3,04 (m, 2H), 2,45-2,59 (m, 2H), 2,19 (a, 1H) 1,76 (a, 1H) 1,51-1,65 (m, 3H), 1,17-1,23 (m, 1H), 0,854-1,00 (m, 7H).
 <p>95</p>	314,10 (M+H) ⁺	(DMSO) δ ppm 7,19-7,23 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,01 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,45 (a, 1H), 3,88 (d, J=12 Hz, 2H), 2,19-2,57 (m, 5H), 1,90-2,19 (m, 1H), 1,72-1,77 (m, 1H) 1,50-1,64(m, 3H) 0,85-0,96 (m, 4H) 0,48-0,52 (m, 2H), 0,32-0,36 (m, 2H).
 <p>96</p>	302,10 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) δ ppm 7,23-7,24 (m, 2H), 7,14 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,66 (d, J=12,4 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,63 (d, J=6,8 Hz, 2H) 2,30-2,34 (m, 1H) 1,84-1,89 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 3H), 1,59-1,64 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 1H), 0,95-0,99 (m, 1H).
 <p>97</p>	328,21 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) δ ppm 7,21 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 7,02 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 3,61 (d, J=12,8 Hz, 2 H), 3,20-3,24 (m, 5 H), 2,57-2,67 (m, 3 H), 2,46 (s, 1 H), 2,17-2,20 (m, 1 H), 1,66-1,77 (m, 8 H) 0,89-1,23 (m, 4 H).

(continuación)

Ejemplo	LCMS m/e	RMN ¹ H (400 MHz en DMSO-d ₆ /CDCl ₃)
 <p>98</p>	335,01 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) δ ppm 7,23-7,25 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,81 (d, J=12 Hz, 2H), 2,75-2,81 (m, 2H), 2,65 (d, J=6,8 Hz, 2H), 2,21-2,34 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,14-1,17 (m, 2H), 1,02-1,06 (m, 1H), 0,93-0,99 (m, 3H).
 <p>99</p>	337,21 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) δ ppm 7,23-7,25 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,83 (d, J=12 Hz, 2H), 3,13-3,19 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 2H), 2,64 (d, J=6,8 Hz, 2H), 2,30-2,33 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 3H), 1,32 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,21-1,27 (m, 3H), 1,02-1,06 (m, 1H), 0,95-0,99 (m, 1H).
 <p>100</p>	390,24 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) δ ppm 7,22-7,24 (m, 2H), 7,14 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,76 (d, J=11,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,63 (d, J=6,8 Hz, 5H), 2,47-2,52 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,32 (m, 1H), 1,82-1,85 (m, 3H), 1,47-1,50 (m, 1H), 1,23-1,33 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 2H).
 <p>101</p>	389,44 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,00 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (d, J=12 Hz, 2H), 2,36-2,50 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,19 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 3H), 1,34-1,35 (m, 1H), 1,06-1,15 (m, 2H), 0,87-0,94 (m, 2H).

Ejemplo 1022HCl de (trans)-N-(2-(1-Metilpiperidin-4-il)etil)-2-fenilciclopropanamina.

5

Paso 14-(2-(2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidina -1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 7,26 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron TEA (3,03 ml, 21,77 mmol) seguido de TFAA (1,538 ml, 10,89 mmol) 0 °C y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (3x50 ml) y salmuera (1x50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un tamiz 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo para proporcionar 4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 42,2 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo. LCMS (ES) m/e 441,04 (M+H)⁺.

15

Paso 2Sal de ácido trifluoroacético de 2,2,2-Trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(2-(piperidin-4-il) etil) acetamida

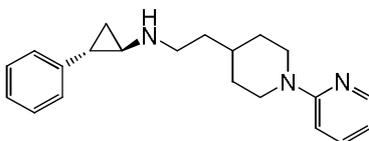
Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución agitada de 4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,8 g, 4,09 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar sal del ácido trifluoroacético de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(2-(piperidin-4-il)etil)acetamida (1,5 g, 71,8 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo. LCMS (ES) m/e 341,45 (M+H)⁺.

Paso 32,2,2-trifluoro-N-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida

A una solución agitada de sal del ácido trifluoroacético 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(2-(piperidin-4-il)etil)acetamida (300 mg, 0,881 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió una cantidad catalítica de ácido acético (0,505 µl, 8,81 µmol). Después de 10 min, se añadieron formaldehído (1,214 ml, 17,63 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (560 mg, 2,64 mmol) a 25 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se secó y se concentró para proporcionar 2,2,2-trifluoro-N-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida (200 mg, 64,0 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES) m/e 355,21 (M+H)⁺.

Paso 4(trans)-N-(2-(1-Metilpiperidin-4-il)etil)-2-fenilciclopropanamina, 2HCl

A una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-N-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida, 6 (200 mg, 0,564 mmol) en una mezcla de metanol (15 ml) y agua (15 ml), se le añadió KOH (31,7 mg, 0,564 mmol) a 0 °C, se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se concentró, el pH se ajustó a ~1-2 usando HCl 2 N (15 ml) y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Después, el pH de la capa acuosa se ajustó a ~8-9 usando solución sat. de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir 100 mg de una goma de color amarillo del compuesto del título (base libre). El compuesto no fue suficientemente pobre, entonces se convirtió en su correspondiente sal de HCl con HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (5x10 ml) y se secó para proporcionar 2HCl de (trans)-N-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-2-fenilciclopropanamina, (50 mg, 25,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (ES) m/e 259,43 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz en D₂O) δ ppm 7,409-7,446 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,334-7,371 (t, J=7,2 Hz 1H), 7,244-7,261 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,458-3,537 (m, 2H), 3,29-3,31 (t, J=8 Hz, 2H), 2,818 (s, 3H) 2,944-3,018 (m, 3H) 2,541-2,58 (m, 1H), 2,046-2,080 (d, J=16 Hz, 2H), 1,747-1,778 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,438-1,591 (m, 4H).

Ejemplo 103(trans)-2-fenil-N-(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanaminaPaso 12-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)acetato de etilo

A una solución agitada de clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de etilo (2,0 g, 9,63 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron K₂CO₃ (3,99 g, 28,9 mmol) seguido de 2-bromopiridina (1,521 g, 9,63 mmol) y se agitó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice 100-200 eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar 2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)acetato de etilo (600 mg, 19,86 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES) m/e 249,20 (M+H)⁺.

Paso 22-(4-(Piridin-2-il) piperidin-1-il) acetaldehído

A una solución agitada de 2-(4-(piridin-2-il)piperidin-1-il)acetato de etilo (600 mg, 2,416 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió DIBAL-H (3,62 ml, 3,62 mmol, 1 M en tolueno) a -78 °C y se agitó durante 3 h a -78 °C. La mezcla de

reacción se inactivó con metanol (0,5 ml) y después se añadió salmuera (10 ml). La mezcla de reacción se filtró por celite y el filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-(piridin-2-il) piperidin-1-il) acetaldehído (400 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS (ES) m/e 205,16 (M+H)⁺.

5 Paso 3

(trans)-2-fenil-N-(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il) etil)ciclopropanamina

A una solución agitada de 2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)acetaldehído, 8 (500 mg, 2,448 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añadieron ácido acético (0,420 ml, 7,34 mmol) seguido de clorhidrato de (trans)-2-fenilciclopropanamina (623 mg, 3,67 mmol) y se agitó durante 1 h a 25 °C. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1556 mg, 7,34 mmol) y se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de tamiz 100-200 eluyendo con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para producir (trans)-2-fenil-N-(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina (400 mg, 38,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. La pureza del compuesto aislado fue menor, y entonces se convirtió al correspondiente derivado Boc para propósitos de purificación. LCMS (ES) m/e 322,52 (M+H)⁺.

Paso 4

((trans)-2-fenilciclopropil)(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il) etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió trietilamina (0,520 ml, 3,73 mmol) a una solución agitada de (trans)-2-fenil-N-(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina (400 mg, 1,244 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Después, se añadió bicarbonato de di-*terc*-butilo (0,318 ml, 1,369 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua (3x20 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para producir *terc*-butil ((trans)-2-fenilciclopropil)(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 76 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo.

LCMS (ES) m/e 322,28 (M+H)⁺, 99,42 %

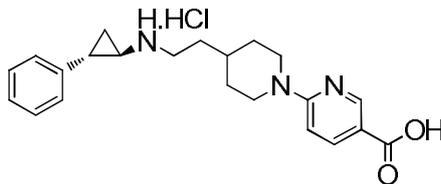
Paso 5

Clorhidrato de (trans)-2-fenil-N-(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil) ciclopropanamina

Se añadió éter-HCl (4 ml, 16,00 mmol) a ((trans)-2-fenilciclopropil)(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo, 9 (350 mg, 0,830 mmol) y se agitó durante 4 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró, se secó y el residuo se trituró con éter (2x25 ml) y acetato de etilo (2x25 ml) y se secó para producir clorhidrato de (trans)-2-fenil-N-(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina, (230 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ES) m/e 322,46 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz en D₂O) δ ppm 7,94-7,98 (m, 1H), 7,82-7,83 (m, 1H) 7,39-7,43 (t, J=16 Hz, 2H), 7,31-7,35 (t, J=16 Hz, 1H), 7,24 (d, J=12 Hz, 2H), 6,89-6,92(t, J=12 Hz, 1H), 4,09(d, J=16 Hz, 2H), 3,22-3,34 (m, 4H), 2,99-3,03 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 1,93 (d, J=12 Hz, 2H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,36-1,49 (m, 3H).

Ejemplo 104

Clorhidrato del ácido 6-(4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil) amino) etil) piperidin-1-il)nicotínico



40

Paso 1

6-(4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)etil)piperidin-1-il)nicotinato de metilo

Se añadieron 6-bromonicotinato de metilo, 13 (0,476 g, 2,206 mmol) y CsF (2,68 g, 17,64 mmol) a una solución agitada de trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(2-(piperidin-4-il)etil)acetamida, (1 g, 2,206 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) en un frasco de microondas. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en CEM Discover a 100 °C durante 45 min en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica combinada se

45

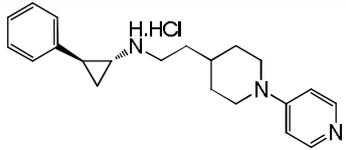
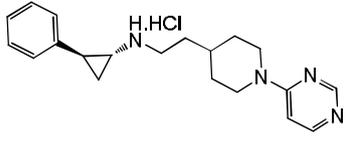
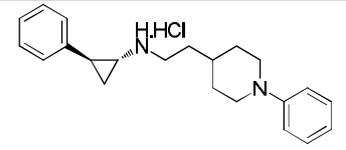
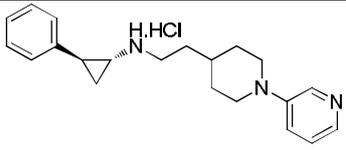
lavó con agua (2x30 ml), salmuera (1x50 ml), se filtró y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de tamiz 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para proporcionar 6-(4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)etil)piperidin-1-il)nicotinato de metilo (500 mg, 27,3 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo. LCMS (ES) m/e 476,14 (M+H)⁺.

Paso 2

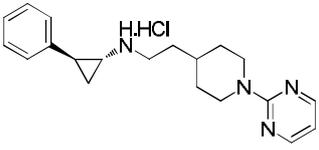
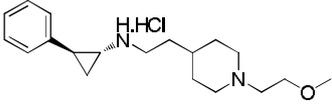
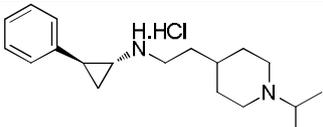
Clorhidrato del ácido 6-(4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil) amino) etil) piperidin-1-il) nicotínico

Se añadió KOH (236 mg, 4,21 mmol) a una solución agitada de 6-(4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)etil)piperidin-1-il)nicotinato de metilo (400 mg, 0,841 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml) y agua (1 ml) y se agitó durante 4 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó a pH ~5 con HCl 3 N y el sólido precipitado se filtró y se secó. El residuo se trituró con dietil éter (2x25 ml), acetato de etilo (2x25 ml) y se secó para proporcionar 150 mg de producto, que de nuevo se purificó por HPLC-Prep. El producto obtenido de nuevo se trató con Éter-HCl (5 ml) durante 15 min y se concentró a presión reducida y el residuo se secó para producir clorhidrato del ácido 6-(4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil) amino) etil) piperidin-1-il) nicotínico (31 mg, 0,075 mmol, 8,92 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo. LC/MS (ES) m/e 366,24 (M+H)⁺, 97,24 %. RMN ¹H (400 MHz en D₂O) δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, J=8 Hz, 1H) 7,39-7,43 (t, J=16 Hz, 2H), 7,32-7,35 (t, J=16 Hz, 1H), 7,24 (d, J=16 Hz, 2H), 4,18 (d, J=16 Hz, 2H), 3,30-3,36 (m, 4H), 2,99-3,02 (m, 1H) 2,53-2,57 (m, 1H) 1,88-2,01 (m, 3H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,52-1,56 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 3H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando procedimientos análogos a los ejemplos 102, 103 y 104 y los materiales de partida apropiados.

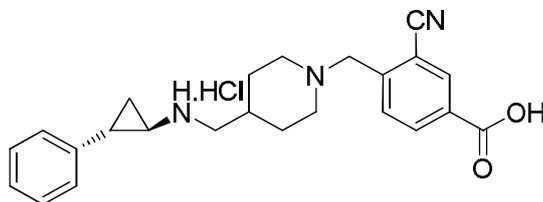
Ejemplo	LCMS (ES)	RMN ¹ H (400 MHz en D ₂ O)
 105	322,33 (M+H) ⁺	δ ppm 7,99 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,39-7,43 (t, J=14,8 Hz 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,24 (d, J=8 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8 Hz, 2H), 4,17 (d, J=12 Hz, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,21-3,02 (m, 2H), 3,00-2,57 (m, 1H) 2,08-2,55 (m, 1H), 1,75-1,92 (m, 3H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,53-1,56 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,28-1,37 (m, 2H).
 106	323,37 (M+H) ⁺	δ ppm 8,57 (s, 1H), 8,03 (d, J=8 Hz, 1H), 7,40-7,44 (t, J=16 Hz 2H), 7,33-7,37 (t, J=16 Hz 1H), 7,25 (d, J=16 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8 Hz, 1H), 4,97 (d, J=16 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12 Hz, 1H), 3,31-3,35 (m, 3H), 2,99-3,01 (m, 2H) 2,54-2,59 (m, 1H) 1,86-1,93 (m, 3H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 1H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,30-1,37 (m, 2H).
 107	321,31 (M+H) ⁺	δ ppm 7,58-7,65 (m, 5H), 7,40-7,44 (t, J=5,2 Hz, 2H), 7,33-7,36 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,24-7,26 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,72-3,75 (d, J=12 Hz, 2H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,33-3,37 (t, J=8,4 Hz, 2H), 3,01-3,05 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,14-2,18 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,71-1,93 (m, 5H), 1,54-1,6 (m, 1H), 1,45-1,50 (m, 1H).
 108	322,50 (M+H) ⁺	δ ppm 8,25 (d, J=4 Hz, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,79-7,80 (m, 1H), 7,38-7,42 (t, J=16 Hz, 2H), 7,31-7,34 (t, J=12 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8 Hz, 2H), 3,85 (d, J=12 Hz, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 2,96-3,03 (m, 3H), 2,52-2,57 (m, 1H), 1,87 (d, J=12 Hz, 2H), 1,72-1,75 (m, 3H), 1,52-1,57 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 3H).

(continuación)

Ejemplo	LCMS (ES)	RMN ¹ H (400 MHz en D ₂ O)
 109	323,27 (M+H) ⁺	δ ppm 8,53 (d, J=8 Hz, 2H), 7,36-7,43 (t, J=12 Hz 2 H), 7,32-7,36 (t, J=16 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8 Hz, 2H), 6,94-6,97 (t, J=12 Hz, 1H), 4,43 (d, J=12 Hz, 2 H), 3,20-3,37 (m, 5H), 2,99-3,03 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 1,94 (d, J=12 Hz, 2H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,31-1,49 (m, 3H).
 110	303,51 (M+H) ⁺	δ ppm 7,326-7,437 (m, 3H), 7,233-7,252 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,792-3,768 (t, J=4,4 Hz, 2H), 3,679-3,717 (d, J=15,2 Hz, 2H), 3,406 (s, 3H), 3,231-3,339 (m, 4H) 2,945-3,065 (m, 3H), 2,137-2,577 (m, 1H), 2,008-2,041 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,655-1,758 (t, J=2,4 Hz, 3H), 1,430-1,576(m, 4H).
 111	287,13 (M+H) ⁺	δ ppm 7,409-7,446 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,334-7,371 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,244-7,261 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,458-3,537 (m, 3H), 3,29-3,31 (t, J=8 Hz, 2H), 2,944-3,018 (m, 3H), 2,541-2,58 (m, 1H), 2,046-2,080 (d, J=16 Hz, 2H), 1,747-1,778 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,438-1,591 (m, 4H), 1,325-1,362 (t, J=6,8 Hz, 7H).

Ejemplo 112

Diclorhidrato del ácido 3-Ciano-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil) amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



5

Paso 1

3-ciano-4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo

A una solución agitada de la sal de ácido trifluoroacético de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-il)metil)acetamida (1 g, 2,271 mmol) y 4-(bromometil)-3-cianobenzoato de metilo en DMF (25 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,941 g, 6,81 mmol) a TA. Después, la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x60 ml), salmuera (25 ml) se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el residuo en bruto (1,8 g). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice 60-120 eluyendo con EtOAc al 0-25 %:éter de petróleo y 3-ciano-4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo aislado, 13 (1,2 g, 73,0 % de rendimiento). LCMS (ES) m/e 500,12 (M+H)⁺.

15

Paso 2

3-ciano-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil) amino) metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de potasio

A una solución agitada de 3-ciano-4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo (1,2 g, 2,402 mmol) en una mezcla de metanol (15 ml) y agua (2 ml) se añadió KOH (0,404 g, 7,21 mmol) a TA. Después la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para producir (en bruto) 3-ciano-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil) amino)metil) piperidin-1-il)metil)benzoato de potasio (1 g, 107 % de rendimiento). Este fue utilizado como tal en el paso siguiente.

20

Este compuesto se convirtió a su derivado Boc para facilitar la purificación.

Paso 3

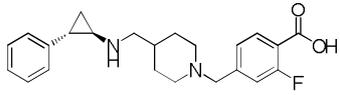
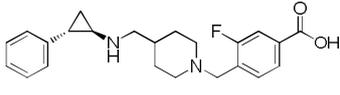
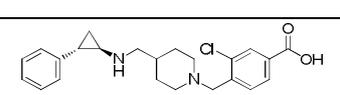
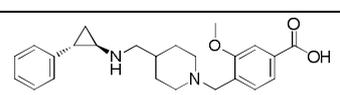
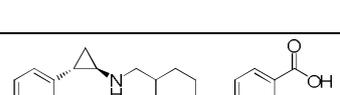
Ácido 4-((4-(((*tert*-Butoxicarbonil)((*trans*)-2- fenilciclopropil) amino)metil)piperidin-1-il)metil)-3-cianobenzoico

5 A una solución agitada de 3-ciano-4-((4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil) amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de potasio (1 g, 2,57 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (4 ml) se añadió Na₂CO₃ (0,680 g, 6,42 mmol), anhídrido Boc (0,715 ml, 3,08 mmol) a TA. Después la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH (~6) se ajustó con una solución de ácido cítrico (ac) y después se extrajo con EtOAc (3x70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el residuo en bruto (1,2 g). El producto en bruto se purificó por HPLC Prep y se aisló ácido 4-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)metil) piperidin-1-il)metil)-3-cianobenzoico (400 mg, 0,812 mmol, 31,6 % de rendimiento). LCMS (ES) m/e 490,11 (M+H)+.

10 Paso 4Diclorhidrato del ácido 3-Ciano-4-((4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil) amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

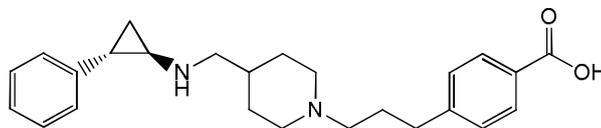
15 A una solución agitada de ácido 4-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino) metil)piperidin-1-il)metil)-3-cianobenzoico (400 mg, 0,817 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl en dietil éter (5 ml, 0,817 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con dietil éter (2x10 ml) y se secó para proporcionar diclorhidrato del ácido 3-ciano-4-((4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (250 mg, 0,538 mmol, 65,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) m/z: 390,09 (M+H)+. RMN ¹H (400 MHz en D₂O): δ 8,489 (s a, 1H) 8,342 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,866 (d, J=8 Hz, 1H), 7,400-7,291 (m, 3H), 7,209 (d, J=8 Hz, 2H), 4,624 (s, 2 H), 3,683 (d, J=10,8 Hz, 2H), 3,269-3,214 (m, 4H), 2,979-2,997 (m, 1 H), 2,526-2,577 (m, 1H), 2,107 (d, J=14,8, 3H), 1,528-1,618 (m, 3H), 1,434 (m, 1H).

20 Los siguientes ejemplos se sintetizaron en una manera similar al Ejemplo 112 usando el bromuro de bencilo apropiado.

Ejemplo	LCMS m/e	RMN ¹ H (400 MHz en D ₂ O)
 113	383,26 (M+H)	δ 7,932 (t, J=7,8 Hz 1H), 7,364-7,395 (m, 4 H), 7,311 (t, J=7,4 Hz 1H), 7,207 (d, J=7,2 Hz 2H), 4,370 (s a, 2 H), 3,595 (d, J=12,4 Hz 2H), 3,21 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,045-3,110 (t, J=13,0 Hz, 2H), 2,962-2,992 (m, 1H), 2,520-2,572 (m, 1H), 2,065-2,153 (m, 3H), 1,405-1,612 (m, 4H).
 114	383,11 (M+H)+	δ 7,856-7,932 (t, 2H), 7,648-7,686 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,326-7,432 (m, 3H), 7,238 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,482 (s a, 2H), 3,653-3,683 (d, J=12 Hz, 2H), 3,223-3,249 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,129-3,192 (m, 2H), 3,001-3,019 (m, 1H), 2,575 (m, 1H), 2,100-2,134 (m, H), 1,544-1,646 (m, 3H), 1,437-1,491 (m, 1H).
 115	399,01 (M+H)+	δ 8,180 (s a, 1H), 8,01 (d, J=8 Hz, 1H), 7,726 (d, J=8 Hz, 1H), 7,329-7,437 (m, 3H), 7,242 (d, J=6,8 Hz, 2H), 4,585 (s a, 2H), 3,695 (d, J=10,8 Hz, 2H), 3,237-3,276 (m, 4H), 3,104 (m, 1H), 2,580 (m, 1H), 2,095-2,182 (t, J=17,4 Hz, 3H), 1,441-1,659 (m, 4H).
 116	395,13 (M+H)+	δ 7,666 (d, J=12 Hz, 2H), 7,519 (d, J=8 Hz, 1H), 7,328-7,432 (m, 3H), 7,237 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,981 (s, 3H), 3,613 (d, J=12 Hz, 2H), 3,340-3,381 (m, 1H), 3,234 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,077-3,142 (t, J=13 Hz, 2H), 2,997-3,017 (m, 1H), 2,571 (m, 1H), 2,103 (m, 1H), 1,436-1,643 (m, 4H).
 117	399,11 (M+H)+	δ 7,863 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,763 (s, 1H), 7,573-7,596 (m, 1H), 7,327 (t, J=6,8 Hz, 2H), 7,244 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,180 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,312 (s, 2H), 3,344 (s a, 2H), 2,943-3,044 (m, 5H), 2,471-2,488 (m, 1H), 1,964 (d, J=13,2 Hz, 3H), 1,488-1,540 (m, 3H), 1,295-1,330 (m, 1H).

Ejemplo 30

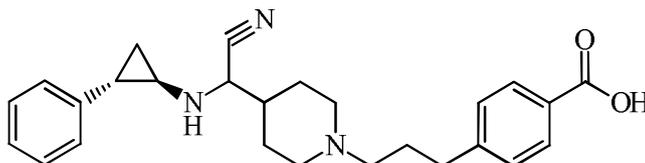
2HCl de ácido 4-{3-[4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil}propil}benzoico



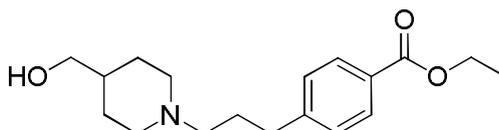
y

5 Ejemplo 118

2 clorhidrato del ácido 4-(3-(4-(ciano(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)benzoico

Paso 1

4-{3-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]propil}benzoato de etilo



10

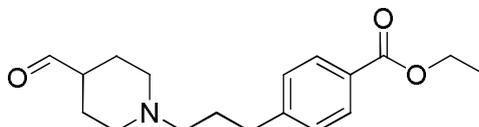
Se calentó a reflujo 4-(3-oxopropil)benzoato (1000 mg, 4,85 mmol) y piperidin-4-il metanol de etilo (726 mg, 6,30 mmol) en metanol (25 ml) durante 5 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (457 mg, 7,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró y se añadió diclorometano y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró por rotoevaporación. El residuo se purificó a través de Biotage (EtOAc del 0 % al 100 %:Hex para retirar las impurezas, después MeOH del 0 % al 20 %:DCM; 50 g-HP- columna de gel de sílice) para producir 800 mg. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,40 (t, 5 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,78 (d, *J*=11,87 Hz, 2 H), 1,91 (quin, *J*=7,71 Hz, 2 H), 2,04 (t, *J*=11,12 Hz, 2 H), 2,38 - 2,53 (m, 2 H), 2,71 (t, *J*=7,58 Hz, 2 H), 3,03 (d, *J*=11,62 Hz, 2 H), 3,51 (d, *J*=6,32 Hz, 2 H), 4,38 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H), 7,11 - 7,40 (m, 2 H), 7,97 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H); MS(ES) [M+H]⁺306,2

15

20

Paso 2

4-[3-(4-formil-1-piperidinil)propil]benzoato de etilo



25

Una solución de cloruro de oxalilo (2,66 ml, 30,4 mmol) en diclorometano (150 ml) se enfrió en un baño de acetona helada. Se añadió por goteo DMSO (3,29 ml, 46,3 mmol). Después de 10 minutos, se añadió por goteo 4-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)benzoato de etilo (4,88 g, 15,98 mmol) que se disolvió en DCM. Después de 15 minutos se añadió por goteo trietilamina (13,36 ml, 96 mmol). Se dejó agitar en un baño de acetona y hielo seco con calentamiento gradual a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el DCM se retiró por rotoevaporación. El residuo se purificó a través de Biotage (EtOAc del 0 % al 100 %:Hex; después MeOH del 0 % al 20 %:EtOAc; 50 g-HP- columna de gel de sílice) para producir 4,25 g RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,40 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 1,78 - 2,01 (m, 4 H), 2,02 - 2,17 (m, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 1 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 2,69 (t, *J*=7,58 Hz, 2 H), 2,79 - 2,91 (m, 2 H), 4,37 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H), 7,06 - 7,38 (m, 2 H), 7,87 - 8,07 (m, 2 H), 9,66 (d, 1 H); MS(ES) [M+H]⁺304,2

30

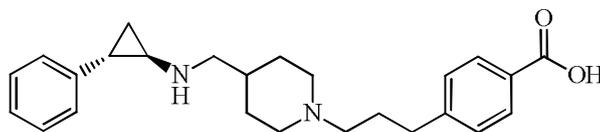
Paso 3

4-(3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil}benzoato de etilo y 4-(3-(4-(ciano(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)benzoato de etilo

35

Ejemplo 119

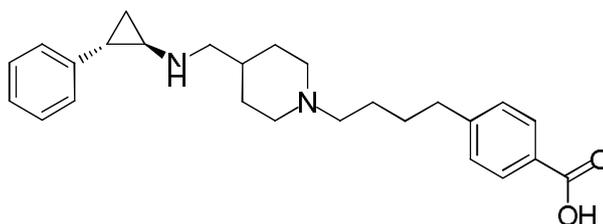
2HCl de ácido 4-{3-[4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil}propil}benzoico 2HCl



5 Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 120 usando trans-fenilciclopropil amina se proporcionó ácido 4-{3-[4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil}propil}benzoico 2HCl. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,33 - 1,48 (m, 1 H), 1,59 (ddd, J=10,67, 6,63, 4,42 Hz, 3 H), 2,04 - 2,27 (m, 5 H), 2,58 (ddd, J=10,29, 6,63, 3,54 Hz, 1 H), 2,82 (t, J=7,58 Hz, 3 H), 2,95 - 3,10 (m, 4 H), 3,11 - 3,26 (m, 5 H), 3,65 (s a, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 3 H), 7,30 - 7,36 (m, 2 H), 7,40 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 8,00 (d, J=8,34 Hz, 2 H); [M+H]⁺=393,3

Ejemplo 120

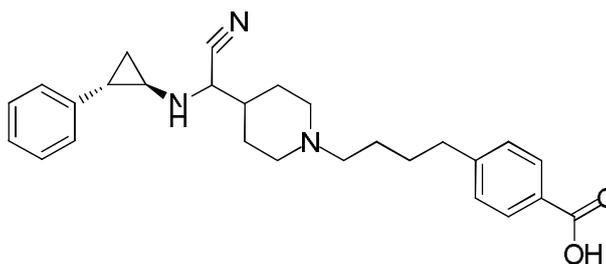
10 2 clorhidrato del ácido 4-(4-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butil}benzoico



15 Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 120 usando 1R,2S- fenilciclopropil amina y 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo se proporcionó 2 clorhidrato del ácido 4-(4-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butil}benzoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 - 1,33 (m, 1 H), 1,48 - 1,78 (m, 7 H), 2,00 (d, J=13,14 Hz, 3 H), 2,60 (ddd, J=9,98, 6,44, 3,54 Hz, 1 H), 2,68 (t, J=7,33 Hz, 2 H), 2,83 (s a, 2 H), 2,97 (d, J=7,07 Hz, 5 H), 3,35 (s a, 2 H), 3,46 (d, J=11,62 Hz, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H), 7,26 - 7,42 (m, 4 H), 7,87 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 9,64 (s a, 2 H), 10,29 (s a, 1 H), 12,82 (s a, 1 H); [M+H]⁺=407,3

Ejemplo 121

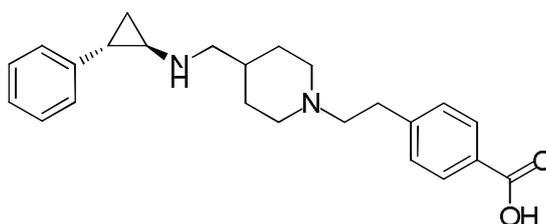
2 clorhidrato del ácido 4-(4-(4-(ciano(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butil}benzoico



20 Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 120 usando 1R,2S-fenilciclopropil amina y 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo se proporcionó 2 clorhidrato del ácido 4-(4-(4-(ciano(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butil}benzoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 - 1,28 (m, 2 H), 1,47 - 1,84 (m, 8 H), 1,98 (s a, 4 H), 2,69 (t, J=7,07 Hz, 3 H), 2,88 (s a, 3 H), 3,03 (s a, 3 H), 3,50 (s a, 2 H), 6,95 - 7,50 (m, 7 H), 7,88 (d, J=8,08 Hz, 2 H), 8,49 (s a, 1 H), 9,81 (d, J=9,09 Hz, 1 H); [M+H]⁺=432,3

Ejemplo 122

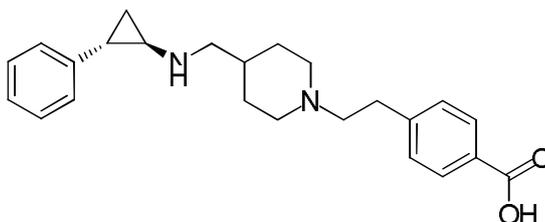
Ácido 4-(2-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etil}benzoico



5 Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 130 usando *trans*-fenilciclopropil amina y 4-(4-oxoetil)benzoato de metilo se proporcionó ácido 4-(2-(4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)benzoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 - 1,35 (m, 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 3 H), 2,06 (d, *J*=11,87 Hz, 3 H), 2,61 (ddd, *J*=9,85, 6,19, 3,66 Hz, 1 H), 2,94 (d, *J*=11,37 Hz, 4 H), 3,09 - 3,42 (m, 6 H), 3,60 (d, *J*=11,87 Hz, 2 H), 7,13 - 7,27 (m, 3 H), 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,41 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,92 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H), 9,62 (s a, 2 H), 10,69 (s a, 1 H), 12,94 (s a, 3 H); [M+H]⁺=379,3.

Ejemplo 123

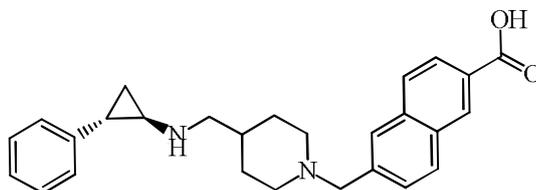
Ácido 4-(2-(4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)benzoico



10 Siguiendo un procedimiento análogo a los Ejemplo 30 usando 1*R*,2*S*-fenilciclopropil amina y 4-(4-oxoetil)benzoato de metilo se proporcionó ácido 4-(2-(4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)benzoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 - 1,37 (m, 1 H), 1,48 - 1,68 (m, 3 H), 1,97 - 2,14 (m, 3 H), 2,61 (ddd, *J*=9,92, 6,25, 3,54 Hz, 1 H), 2,95 (s a, 5 H), 3,11 - 3,20 (m, 2 H), 3,26 (s a, 5 H), 3,59 (d, *J*=11,37 Hz, 2 H), 7,12 - 7,26 (m, 3 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,40 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,92 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H), 9,62 (s a, 2 H), 10,69 (s a, 1 H), 12,94 (s a, 1 H); [M+H]⁺=379,2.

Ejemplo 124

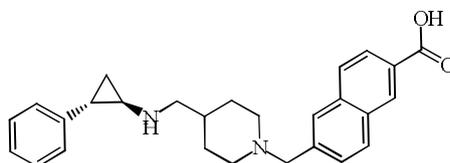
2 clorhidrato del ácido 6-((4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)-2-naftoico



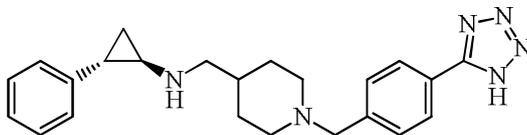
20 Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 30 usando *trans*-fenilciclopropil amina y 6-formil-2-naftoato de metilo se proporcionó 2 clorhidrato del ácido 6-((4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)-2-naftoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 - 1,37 (m, 1 H), 1,49 - 1,70 (m, 3 H), 2,01 (s a, 3 H), 2,55 (dd, 1 H), 2,97 (s a, 4 H), 3,17 (s a, 1 H), 4,47 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H), 7,07 - 7,41 (m, 5 H), 7,86 (dd, *J*=8,46, 1,39 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 8,15 - 8,31 (m, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 9,47 (s a, 2 H), 10,71 (s a, 1 H); [M+H]⁺=415,4.

Ejemplo 125

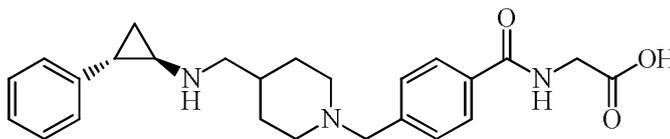
25 2 clorhidrato del ácido 6-((4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)-2-naftoico



30 Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 30 usando 1*R*,2*S*-fenilciclopropil amina y 6-formil-2-naftoato de metilo se proporcionó 2 clorhidrato del ácido 6-((4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)-2-naftoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (q, 1 H), 1,45 - 1,75 (m, 3 H), 1,81 - 2,16 (m, 3 H), 2,55 - 2,75 (m, 1 H), 2,97 (s a, 5 H), 3,38 (s a, 5 H), 4,46 (s a, 2 H), 7,07 - 7,25 (m, 3 H), 7,26 - 7,48 (m, 2 H), 7,89 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 8,05 (s, 2 H), 8,15 - 8,32 (m, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 9,58 (s a, 2 H), 10,93 (s a, 1 H), 13,21 (s a, 1 H); [M+H]⁺=415,3.

Ejemplo 1262 clorhidrato de (trans)-N-((1-(4-(1H-Tetrazol-5-il)encil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina

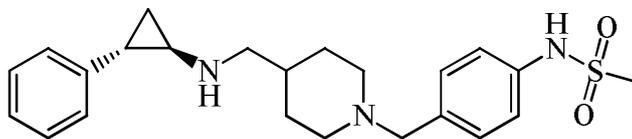
5 Una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (150 mg, 0,460 mmol), 4-(1H-tetrazol-5-il)benzaldehído (61,6 mg, 0,354 mmol), ácido acético (10 μ l, 0,175 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (33,3 mg, 0,530 mmol) y se dejó agitar a TA durante 16 horas. Se añadieron 15 mg de 4-(1H-tetrazol-5-il)benzaldehído después de 10 minutos con adición de 10 mg de cianoborohidruro de sodio. Se dejó agitar durante 2 horas. Se concentró en un rotoevaporador hasta aproximadamente 5 ml de líquido restante. Se añadió 1 ml de NaOH 1 N y se dejó agitar a TA durante 2 horas. Se concentró en un rotoevaporador y el residuo se purificó a través de purificación de HPLC (fase inversa). Se utilizó una ejecución de gradiente de 7 minutos (AcCN al 0 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 40 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %) con detección UV a 214 nm. Se añadió 1 ml de HCl 1 N a las fracciones que contenían el producto y se concentraron. Se obtuvieron 59 mg RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,41 (q, J=6,82 Hz, 1 H), 1,53 - 1,81 (m, 3 H), 2,14 (d, J=14,65 Hz, 3 H), 2,59 (ddd, J=10,23, 6,57, 3,66 Hz, 1 H), 3,04 (ddd, J=7,71, 4,04, 3,92 Hz, 1 H), 3,10 - 3,26 (m, 4 H), 3,36 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (d, J=12,38 Hz, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 7,14 - 7,29 (m, 3 H), 7,29 - 7,40 (m, 2 H), 7,83 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 8,19 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 14,16 (ninguno, 1 H); [M+H]⁺=389,3

Ejemplo 1272 clorhidrato del ácido 2-(4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzamido)acético**Paso 1**2-(4-formilbenzamido)acetato de metilo

25 Se añadió N-metilmorfolina (2,93 ml, 26,6 mmol) a una solución de ácido 4-formilbenzoico (1 g, 6,66 mmol), 2-aminoacetato de metilo, clorhidrato (1,045 g, 8,33 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,813 g, 13,32 mmol) y EDC (2,55 g, 13,32 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (30 ml). Se dejó agitar a TA durante 16 horas. Se añadió agua y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se combinaron y se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el DCM se retiró por rotoevaporación. El residuo se purificó a través de Biotage (gradiente del 0 % al 75 %; EtOAc:Hex; 25 g-HP- columna de gel de sílice). Se obtuvieron 570 mg RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,83 (s, 3 H), 4,28 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 7,98 (s, 4 H), 10,10 (s, 1 H); [M+H]⁺=222,1.

Paso 2**2 clorhidrato del ácido 2-(4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzamido)acético**

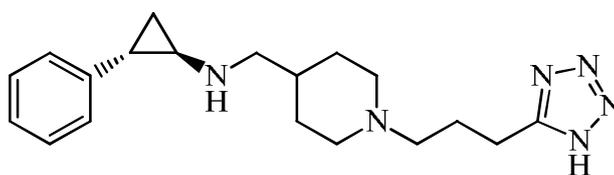
35 Una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (190 mg, 0,582 mmol), 2-(4-formilbenzamido)acetato de metilo (129 mg, 0,582 mmol) y 1,2-dicloroetano (DCE) (60 ml) se agitó a TA durante 5 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (247 mg, 1,164 mmol). Se dejó agitar a TA durante 16 horas. Se añadió 1 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se dejó agitar durante 2 horas. Se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró por rotoevaporación. Se disolvió el residuo en 3 ml de MeOH y se añadió hidróxido de sodio 1 N (1 ml, 1,000 mmol) y se dejó agitar a TA durante 16 horas. Se realizó la concentración y la purificación por HPLC (fase inversa). Una ejecución de gradiente de 7 minutos (AcN al 0 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 11 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %) con detección UV a 214 nm. Se añadió 1 ml de HCl 1 N a las fracciones que contenían el producto y se concentraron. Se obtuvieron 65 mg. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,40 (q, J=6,82 Hz, 1 H), 1,57 (ddd, J=10,67, 6,63, 4,42 Hz, 3 H), 2,10 (d, J=14,15 Hz, 3 H), 2,56 (ddd, J=10,17, 6,63, 3,66 Hz, 1 H), 3,01 (ddd, J=7,71, 4,04, 3,92 Hz, 1 H), 3,05 - 3,25 (m, 4 H), 3,43 - 3,63 (m, 2 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 7,13 - 7,27 (m, 3 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,68 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 7,98 (d, 2 H); [M+H]⁺=422,3.

Ejemplo 1282 clorhidrato de N-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamidaPaso 15 Clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-((1-(4-(metilsulfonamido)encil)piperidin-4-il)metil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0,850 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-il)metil)acetamida (185 mg, 0,567 mmol), N-(4-formilfenil)metanosulfonamida (124 mg, 0,624 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (40 ml). Se dejó agitar a TA durante 16 horas. Se añadieron 100 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y se dejó agitar a TA durante 16 horas. Se concentró en un rotoevaporador. Se añadió agua y se extrajo con DCM. Se combinaron los extractos de DCM y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el DCM se retiró por rotoevaporación. El residuo se purificó a través de Biotage (EtOAc del 0 % al 100 %:Hex después MeOH del 0 % al 20 %:DCM 25 g-HP- columna de gel de sílice). Se obtuvieron 210 mg. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 (s a, 1 H), 1,90 (s a, 4 H), 2,08 - 2,27 (m, 3 H), 2,39 (s a, 1 H), 2,65 (s, 1 H), 3,04 (s a, 4H), 3,23 - 3,76 (m, 3 H), 4,14 (s a, 2 H), 6,99 - 7,15 (m, 2 H), 7,2-7,3(m, 3H), 7,46 (s a, 23H), 7,63 (s a, 2 H), 9,05 (s a, 1 H), 11,69 (s a, 1 H)

Paso 22 clorhidrato de N-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida

Se añadió hidróxido de sodio 1 M (1 ml, 1,000 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((1-(4-(metilsulfonamido)encil)piperidin-4-il)metil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida (170 mg, 0,334 mmol) en metanol (3 ml) y se dejó agitar a TA durante 16 horas. Se realizó la concentración y la purificación por HPLC (fase inversa) en un Gilson de acceso abierto usando software Trilution, con un Gemini NX 5u C18 110A, AXIA. 100x30,00 mm 5 micrómetros. Se utilizó una ejecución de gradiente de 7 minutos (AcCN al 0 %/H₂O, de ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 40 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %) con detección de UV a 214 nm. Se añadió 1 ml de HCl 1 N a las fracciones que contenían producto y se evaporó. Se obtuvieron 101 mg RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,39 (q, J=6,82 Hz, 1 H), 1,51 - 1,75 (m, 3 H), 1,93 - 2,26 (m, 4 H), 2,59 (ddd, J=10,36, 6,69, 3,66 Hz, 1 H), 2,95 - 3,12 (m, 7 H), 3,18 (d, J=6,82 Hz, 2 H), 3,54 (d, J=11,62 Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 7,14 - 7,27 (m, 4 H), 7,27 - 7,39 (m, 5 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H); [M+H]⁺=414,3

Ejemplo 12930 2 clorhidrato de (trans)-N-((1-(3-(1H-Tetrazol-5-il)propil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanaminaPaso 1N-((1-(3-cianopropil)piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-fenilciclopropil)acetamida

Se añadió 4-bromobutanenitrilo (100 mg, 0,674 mmol) a una solución de N,N-diisopropiletilamina (0,353 ml, 2,022 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-(2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-il)metil)acetamida (220 mg, 0,674 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se concentró en un rotoevaporador y el residuo se purificó a través de Biotage (EtOAc del 0 % al 100 %:Hex; después MeOH del 0 % al 20 %:DCM para retirar más producto: 10 g-HP- de columna de gel de sílice).

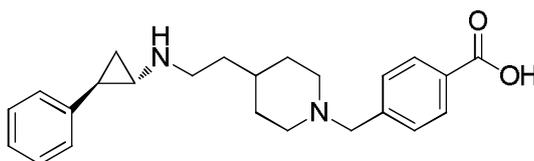
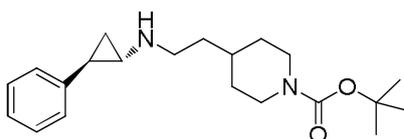
Se obtuvieron 260 mg (aceite). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 - 1,53 (m, 5 H), 1,70 (d, J=11,37 Hz, 2 H), 1,83 - 1,99 (m, 4 H), 2,17 (s a, 1H), 2,31 - 2,38 (m, 1 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 2,59 (s a, 1 H), 2,94 - 3,08 (m, 3 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 7,05 (d, J=7,33 Hz, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 5 H), 7,28 - 7,36 (m, 7 H).

Paso 2N-((1-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-fenilciclopropil)acetamida

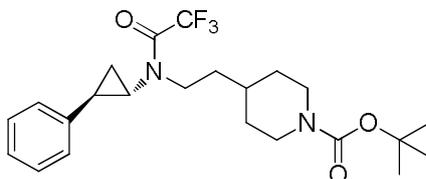
Una mezcla de N-((1-(3-cianopropil)piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-fenilciclopropil)acetamida (260 mg, 0,661 mmol), azida de sodio (129 mg, 1,982 mmol), cloruro de amonio (159 mg, 2,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) se calentó a 110 °C durante 16 horas. Se añadieron azida de sodio (129 mg, 1,982 mmol) y cloruro de amonio (159 mg, 2,97 mmol) y se calentaron a 110 °C durante 16 horas. Se realizó la concentración y purificación por HPLC (fase inversa). Una ejecución de gradiente de 7 minutos (AcCN al 10 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACL al 50 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %). Se obtuvieron 36 mg N20984-94-2(aceite) [M+H]⁺=437,3

Paso 310 2 clorhidrato de (trans)-N-((1-(3-(1H-Tetrazol-5-il)propil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina

Una solución de N-((1-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamida (36 mg, 0,082 mmol), hidróxido de sodio 1 N (1 ml, 1,000 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a TA durante 45 minutos. Se realizó la concentración y la purificación por HPLC (fase inversa). Una ejecución de gradiente de 7 minutos (AcCN del 0 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 % a ACN al 20 %/H₂O, ácido fórmico al 0,1 %). Se añadió 1 ml de HCl 1 N a las fracciones que contenían el producto y se concentraron. Se obtuvieron 25 mg RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,41 (q, *J*=6,82 Hz, 1 H), 1,58 - 1,83 (m, 3 H), 2,08 - 2,25 (m, 3 H), 2,27 - 2,40 (m, 2 H), 2,62 (ddd, *J*=10,11, 6,57, 3,54 Hz, 1 H), 3,00 - 3,16 (m, 5 H), 3,22 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H), 3,70 (d, *J*=11,87 Hz, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 3 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H).

Ejemplo 13020 Ácido 4-((4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-il)metil)benzoicoPaso 14-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 4,40 mmol) en metanol (15 ml) se le añadieron (trans)-2-fenilciclopropanamina (0,762 g, 5,72 mmol) y ácido acético (0,252 ml, 4,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,415 g, 6,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con agua (10 ml) y la mezcla se concentró para retirar el metanol. La capa acuosa resultante se extrajo con DCM (3x). El extracto de DCM se lavó con una solución acuosa de HOAc al 10 %, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para dar 720 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺=345,4. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,94 - 1,75 (m, 18 H), 1,86 - 1,95 (m, 1 H), 2,35 (dt, *J*=7,01, 3,69 Hz, 1 H), 2,60 - 2,86 (m, 4 H), 4,08 (s a, 2 H), 6,91 - 7,38 (m, 5 H).

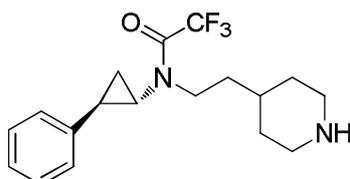
Paso 235 4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(2-((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (711 mg, 2,064 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadieron trietilamina (0,863 ml, 6,19 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,379 ml, 2,68

5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 %. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 890 mg de producto en forma de aceite. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=441,3$. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,03 - 1,22 (m, 2 H), 1,28 - 1,39 (m, 3 H), 1,39 - 1,80 (m, 13 H), 2,21 - 2,42 (m, 1 H), 2,69 (s a, 2 H), 3,01 - 3,23 (m, 2 H), 3,33 - 3,66 (m, 2 H), 4,09 (s a, 2 H), 7,00 - 7,12 (m, 1 H), 7,16 - 7,40 (m, 4 H).

Paso 3

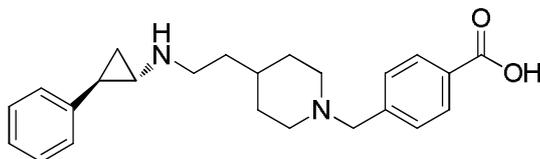
2,2,2-Trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(2-(piperidin-4-il)etil)acetamida



10 A una solución de 4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil) acetamido) etil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (650 mg, 1,476 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 %. La fase orgánica se recolectó y se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar 470 mg de producto en forma de aceite. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=341,4$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,33 - 1,79 (m, 7 H), 1,93 - 2,10 (m, 2 H), 2,27 - 2,59 (m, 1 H), 2,84 - 3,06 (m, 2 H), 3,15 - 3,25 (m, 1 H), 3,66 (t, $J=7,20$ Hz, 2 H), 7,09 - 7,41 (m, 5 H).

Paso 4

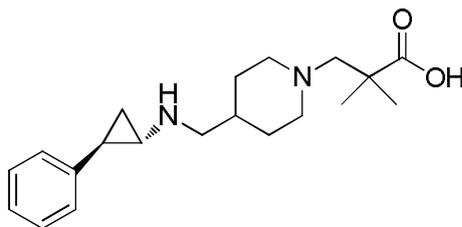
Ácido 4-((4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-il)metil)benzoico



20 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(2-(piperidin-4-il)etil)acetamida (126 mg, 0,370 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron ácido 4-formilbenzoico (66,7 mg, 0,444 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (157 mg, 0,740 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió una solución acuosa de NaOH 1 N (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se trató con MeOH (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa en las condiciones ácidas. La sal de TFA resultante del producto se trató con HCl 1 N y se concentró. El residuo después se secó al vacío para dar 87 mg de producto en forma de un sólido de color blanco (sal de HCl). MS: $(\text{M}+\text{H})^+=379,4$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (q, 1 H), 1,46 - 1,67 (m, 5 H), 1,82 (s a, 2 H), 2,87 (s a, 3 H), 3,05 (s a, 2 H), 3,30 (s a, 2 H), 4,34 (d, $J=3,79$ Hz, 2 H), 7,10 - 7,40 (m, 5 H), 7,74 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H), 8,00 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H), 9,53 (s a, 2 H).

30 Ejemplo 131

Ácido 2,2-dimetil-3-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-il)propanoico

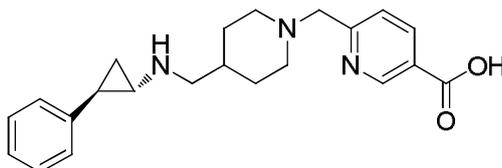


35 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (130 mg, 0,398 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo en yodobenceno (160 mg, 0,478 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (118 mg, 0,558 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadieron 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo adición en yodobenceno (320 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (236 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (2,000 ml) y se añadió hidróxido

de sodio (3 M, 0,664 ml, 1,992 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 18 h y se concentró. El residuo se trató con metanol y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa en las condiciones ácidas. La sal de TFA resultante se trató con ACN (1 ml) y solución acuosa de HCl 1 N y se concentró para dar 64 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino (sal de HCl). MS: (M+H)⁺=311,4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 - 1,34 (m, 7 H), 1,59 - 1,83 (m, 3 H), 1,98 (s a, 3 H), 2,58 - 2,74 (m, 1 H), 2,85-3,24 (m, 7H), 3,42 (s a, 2 H), 7,08 - 7,43 (m, 5 H).

Ejemplo 132

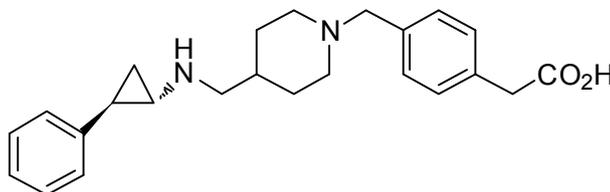
Ácido 6-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)nicotínico



- 10 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (130 mg, 0,398 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron 6-formilnicotinato de metilo (86 mg, 0,518 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0,598 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un producto en bruto. El producto se disolvió en metanol (2,000 ml) y se añadió hidróxido de sodio (3 M, 0,664 ml, 1,992 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se trató con metanol y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa en condiciones ácidas para dar 110 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (sal de HCl). MS: (M+H)⁺=366,4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (m, 1 H), 1,54 - 1,73 (m, 3 H), 1,98 - 2,12 (m, 3 H), 2,59 - 2,72 (m, 1 H), 2,94 (m, 4 H), 3,45 (s a, 2 H), 4,54 (s a, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 3 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,81 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 8,38 (dd, *J*=8,08, 2,27 Hz, 1 H), 9,12 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 9,78 (s a, 2 H), 10,72 (s a, 1 H).

Ejemplo 133

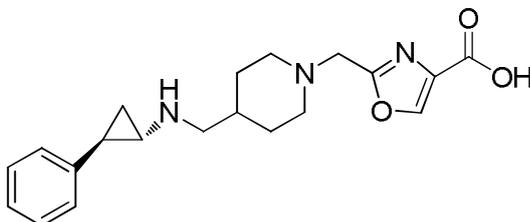
Ácido 2-(4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acético



- 25 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (120 mg, 0,368 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron ácido 2-(4-formilfenil)acético (78 mg, 0,478 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0,552 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó, el residuo se disolvió en metanol (2,0 ml) y se añadió hidróxido de sodio (2 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se trató con metanol y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa en condiciones ácidas para dar una sal de TFA del producto. Después, la sal de TFA se disolvió en ACN (2 ml) y se trató con HCl 1 N (ac.) y se concentró. El residuo después se secó al vacío para dar 61 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)⁺=379,4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 - 1,33 (m, 1 H), 1,50 - 1,71 (m, 3 H), 1,92 - 2,10 (m, 3 H), 2,58 (m, 1 H), 2,81 - 3,16 (m, 4 H), 3,62 (m, 2 H), 4,23 (m, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, 3 H), 7,27 - 7,39 (m, 4 H), 7,54 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H), 9,59 (s a, 2 H), 10,68 (s a, 1 H).

Ejemplo 134

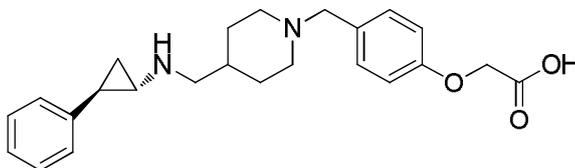
Ácido 2-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)oxazol-4-carboxílico



5 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (100 mg, 0,306 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron 2-formiloxazol-4-carboxilato de etilo (67,4 mg, 0,398 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg, 0,460 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (2,0 ml) y se añadió hidróxido de sodio (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se trató con metanol y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa en condiciones ácidas a una sal de TFA del producto. La sal de TFA se trató con ACN (1 ml) y HCl 1 N (0,5 ml) y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar 75 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanquecino. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=356,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,42 (q, 1 H), 1,54 - 1,85 (m, 3 H), 2,10 - 2,30 (m, 3 H), 2,60 (ddd, $J=10,36, 6,69, 3,66$ Hz, 1 H), 3,04 (dt, $J=7,58, 4,04$ Hz, 1 H), 3,72 - 3,86 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 7,11 - 7,44 (m, 5 H), 8,60 - 8,78 (m, 1 H).

Ejemplo 135

Ácido 2-(4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético



15 Paso 1

2-(4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetato de metilo

20 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (100 mg, 0,306 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron 2-(4-formilfenoxi)acetato de metilo (71,4 mg, 0,368 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg, 0,460 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con agua (3 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para dar 86 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=505,3$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,27 - 1,52 (m, 3 H), 1,54 - 1,75 (m, 3 H), 1,76 - 1,91 (m, 1 H), 1,94 - 2,13 (m, 2 H), 2,40 - 2,52 (m, 1 H), 2,92 (s, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 1 H), 3,39 - 3,61 (m, 4 H), 3,77 - 3,86 (m, 3 H), 6,90 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 7,08 - 7,37 (m, 7 H).

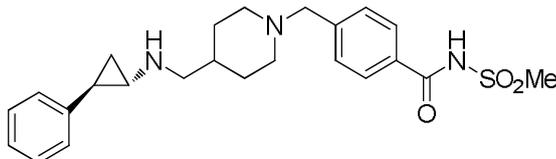
25 Paso 2

Ácido 2-(4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético

30 A una solución de 2-(4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-(trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetato de metilo (84 mg, 0,166 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1 M, 1 ml, 1,000 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa en condiciones ácidas para dar una sal de TFA del producto. Después, la sal de TFA se disolvió en ACN (2 ml) y se trató con HCl 1 N (ac.) y se concentró. El residuo después se secó al vacío para dar 56 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=395,3$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,59 (m, 3 H), 2,02 - 2,19 (m, 3 H), 2,58 (m, 1 H), 2,98 - 3,11 (m, 3 H), 3,20 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 7,04 - 7,09 (m, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 3 H), 7,30 - 7,36 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H).

Ejemplo 136

N-(Metilsulfonil)-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzamida



Paso 1

40 Ácido 4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (243 mg, 0,745 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (4 ml) se le añadieron ácido 4-formilbenzoico (134 mg, 0,894 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (252 mg, 1,191 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La

reacción se detuvo con agua (4 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH del 0 al 5 %/EtOAc) para dar 180 mg de producto en forma de un sólido amarillo pálido. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=461,3$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 - 1,32 (m, 2 H), 1,35 - 1,47 (m, 1 H), 1,53 - 1,82 (m, 3 H), 1,88 - 2,05 (m, 2 H), 2,81 (s a, 2 H), 3,09 - 3,22 (m, 2 H), 3,26 - 3,41 (m, 2 H), 3,27 - 3,43 (m, 2 H), 7,09 - 7,35 (m, 5 H), 7,39 - 7,50 (m, 2 H), 7,86 - 7,94 (m, 2 H).

Paso 2

N-(metilsulfonil)-4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-(trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzamida

A una solución de ácido 4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-(trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico (150 mg, 0,326 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) se le añadieron metanosulfonamida (37,2 mg, 0,391 mmol), EDC (74,9 mg, 0,391 mmol) y DMAP (39,8 mg, 0,326 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl al 10 % y se extrajo con EtOAc(3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para dar 82 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=538,3$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,38 - 1,74 (m, 4 H), 1,91 - 2,22 (m, 3 H), 2,47(m, 1H), 2,98 - 3,11 (m, 2 H), 3,21 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H), 3,37 - 3,66 (m, 7 H), 4,39 (s, 2 H), 7,04 - 7,38 (m, 5 H), 7,67 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 8,03 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H).

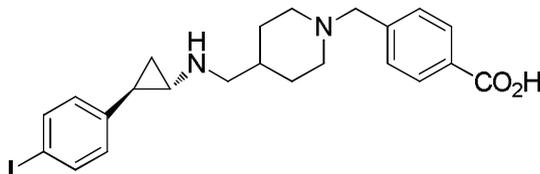
Paso 3

N-(Metilsulfonil)-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzamida

A una solución de N-(metilsulfonil)-4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-(trans)-2-fenilciclopropil) acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzamida (80 mg, 0,149 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,5 ml, 0,500 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa en condiciones ácidas y las fracciones que contenían el producto se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 36 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=442,3$ RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,19 - 1,36 (m, 1 H), 1,48 - 1,72 (m, 3 H), 1,91 - 2,09 (m, 2 H), 1,93 - 2,10 (m, 3 H), 2,85 - 3,26 (m, 5 H), 4,30 - 4,53 (m, 2 H), 7,12 - 7,39 (m, 5 H), 7,76 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 7,98 - 8,09 (m, 2 H).

Ejemplo 137

Ácido 4-((4-(((trans)-2-(4-iodofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



Paso 1

4-((4-(((trans)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo

A una solución de trans-2-(4-yodofenil)ciclopropanamina (420 mg, 1,621 mmol) en metanol (7 ml) se le añadieron 4-((4-formilpiperidin-1-il)metil)benzoato de metilo (466 mg, 1,783 mmol), cianoborohidruro de sodio (204 mg, 3,24 mmol) y ácido acético (0,028 ml, 0,486 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 ml) y se concentró. El residuo se trató con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH del 0 al 10 %/EtOAc) para dar 241 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=505,3$ RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,97 - 1,16 (m, 2 H), 1,19 - 1,38 (m, 2 H), 1,46 - 1,63 (m, 1 H), 1,71 - 1,92 (m, 3 H), 2,00 - 2,10 (m, 2 H), 2,29 (ddd, $J=7,45, 4,42, 3,28$ Hz, 1 H), 2,56 - 2,65 (m, 2 H), 2,86 - 2,98 (m, 2 H), 3,56 - 3,66 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 3 H), 6,80 - 6,92 (m, 2 H), 7,43 - 7,62 (m, 4 H), 7,94 - 8,05 (m, 2 H).

Paso 2

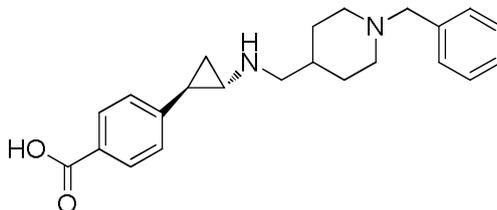
Ácido 4-((4-(((trans)-2-(4-iodofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

A una solución de 4-((4-(((trans)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo (50 mg, 0,099 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,5 ml, 0,500 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto combinado, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 25 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=491,3$. RMN ^1H (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1,19 - 1,33 (m, 1 H), 1,51 - 1,70 (m, 3 H), 1,88 - 2,09 (m, 3 H), 2,96 (s a, 4 H), 3,12 (s a, 1 H), 4,34 (s a, 2 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 7,62 - 7,81 (m, 4 H), 8,01 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H).

Ejemplo 138

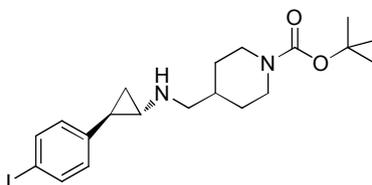
Ácido 4-(((trans)-2-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)ciclopropil)benzoico



5

Paso 1

4-(((trans)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

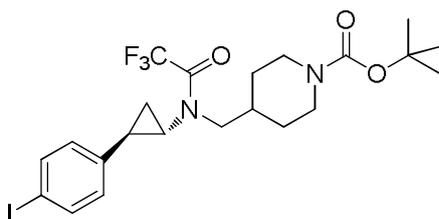


A una solución de trans-2-(4-yodofenil)ciclopropanamina (1,0 g, 3,86 mmol) en metanol (15 ml) se le añadieron 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,741 g, 3,47 mmol), ácido acético (0,066 ml, 1,158 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,364 g, 5,79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para dar 730 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=457,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,99 - 1,18 (m, 3 H), 1,45 - 1,51 (m, 9 H), 1,69 - 1,81 (m, 3 H), 1,87 - 1,94 (m, 1 H), 2,29 - 2,37 (m, 1 H), 2,62 - 2,90 (m, 3 H), 4,00 - 4,20 (m, 2 H), 6,86-6,88 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 2H).

15

Paso 2

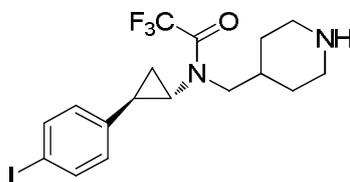
4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)acetamido) metil) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



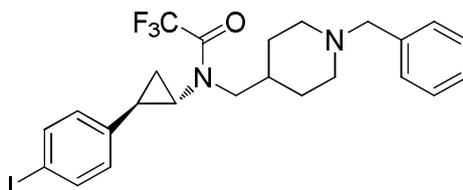
20

A una solución de 4-(((trans)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (730 mg, 1,600 mmol) en cloroformo (7 ml) se le añadieron trietilamina (0,669 ml, 4,80 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,294 ml, 2,079 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) para dar 840 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=553,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,05 - 1,23 (m, 3 H), 1,41 - 1,52 (m, 9 H), 1,58 - 1,75 (m, 3 H), 1,91 - 2,03 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 3,12 - 3,23 (m, 1 H), 3,37 - 3,48 (m, 1 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 4,01 - 4,16 (m, 2 H), 6,94 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H).

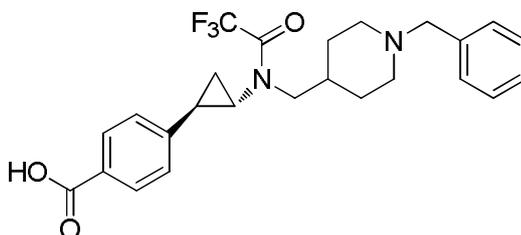
25

Paso 32,2,2-Trifluoro-N-((trans-2-(4-yodofenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo

5 A una solución de 4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans-2-(4-yodofenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo (820 mg, 1,485 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadió TFA (500 μ l, 6,49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 586 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=453,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,35 - 1,53 (m, 4 H), 1,65 (m, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 2,05 - 2,20 (m, 1 H), 2,39 - 2,52 (m, 1 H), 2,91 (m, 3 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 3,56 - 3,69 (m, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H).

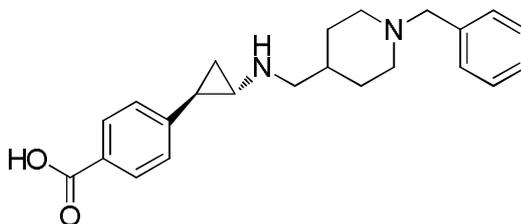
Paso 4N-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-((trans-2-(4-yodofenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo

15 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans-2-(4-yodofenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo (250 mg, 0,553 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (4 ml) se le añadieron benzaldehído (0,067 ml, 0,663 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (176 mg, 0,829 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para dar 194 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido viscoso. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=543,3$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,29 - 1,52 (m, 3 H), 1,57 - 1,93 (m, 4 H), 2,04 - 2,25 (m, 2 H), 2,37 - 2,51 (m, 1 H), 2,91 - 3,22 (m, 3 H), 3,40 - 3,66 (m, 4 H), 6,89 - 7,07 (m, 2 H), 7,27 - 7,40 (m, 5 H), 7,64 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H).

Paso 5Ácido 4-((trans-2-(N-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamido)ciclopropil)benzoico

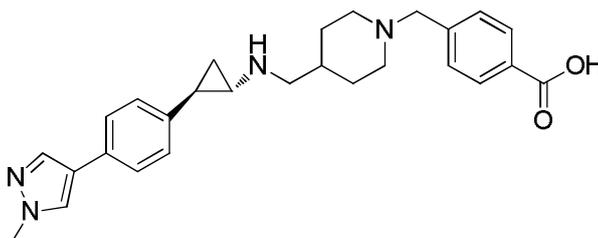
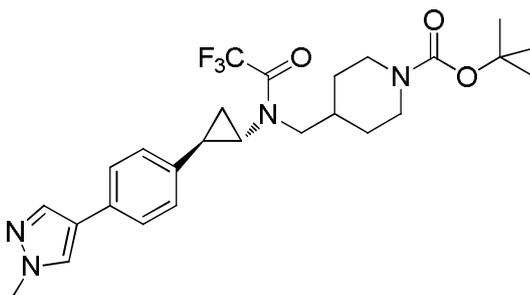
25 A un tubo de microondas de 10 ml se le añadieron formato de potasio (88 mg, 1,051 mmol), trietilamina (0,098 ml, 0,701 mmol) anhídrido acético (0,066 ml, 0,701 mmol) y DMF (1 ml), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron N-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-((trans-2-(4-yodofenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo (190 mg, 0,350 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,02 mg, 8,76 μ mol), y cloruro de litio (44,6 mg, 1,051 mmol) en DMF (1 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se tomó en metanol y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa para dar 20 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=461,3$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,40 - 1,62 (m, 3 H), 1,65 - 1,78 (m, 1 H), 1,87 - 2,01 (m, 2 H), 2,07 (d, $J=13,39$ Hz, 1 H), 2,51 - 2,62 (m, 1 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 3,20 - 3,71 (m, 6 H), 4,23 (s, 2 H), 7,21 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 7,42 - 7,54 (m, 5 H), 7,95 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H).

35

Paso 6Ácido 4-((trans-2-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)ciclopropil)benzoico

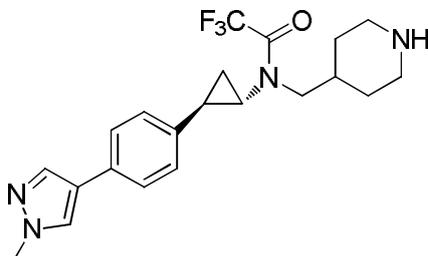
5 A una solución de ácido 4-((trans-2-(N-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamido) ciclopropil)benzoico (18 mg, 0,039 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1 M, 0,5 ml, 0,500 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa en condiciones ácidas. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 9 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)⁺=365,2. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,50 (q, 1 H), 1,59 - 1,77 (m, 3 H), 2,14 (s

10 a, 3 H), 2,63 - 2,74 (m, 1 H), 3,03 - 3,26 (m, 5 H), 3,55 (s a, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 7,32 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 7,49 - 7,62 (m, 5 H), 7,99 (d, J=8,34 Hz, 2 H).

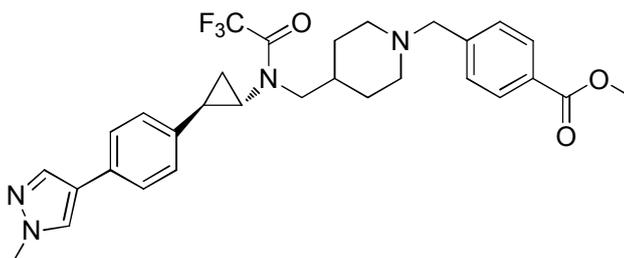
Ejemplo 139Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico15 Paso 14-((2,2,2-trifluoro-N-((trans-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil) acetamido) metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 A un tubo de microondas de 10 ml se le añadieron 4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans-2-(4-yodofenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,543 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (136 mg, 0,652 mmol), carbonato de potasio (263 mg, 1,901 mmol), acetonitrilo (2 ml) y agua (0,500 ml) y la mezcla se desgasificó burbujeando N₂ a través de ella. Se añadió tetraquis

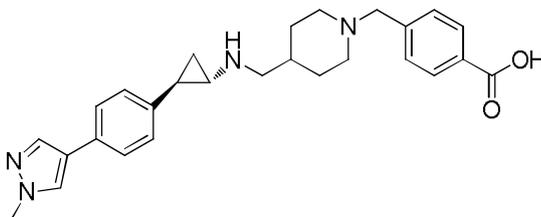
25 EtOAc/hexanos) para dar 120 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺=507,5. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,08 - 1,20 (m, 2 H), 1,43 - 1,54 (m, 10 H), 1,57 - 1,78 (m, 3 H), 1,95 - 2,10 (m, 2 H), 2,40 - 2,86 (m, 3 H), 3,16 (d, J=3,54 Hz, 1 H), 3,38 - 3,63 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 3 H), 4,00 - 4,19 (m, 2 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 2 H), 7,77 - 7,84 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1H).

Paso 22,2,2-Trifluoro-N-((trans)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida

5 A una solución de 4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo (110 mg, 0,217 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 85 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺=407,2. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 1,58 - 1,81 (m, 3 H), 2,40 - 2,52 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 2 H), 3,06 - 3,20 (m, 3 H), 3,44 - 3,62 (m, 2 H), 3,92 - 3,97 (m, 3 H), 7,13 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,47 - 7,52 (m, 2 H), 7,77 - 7,82 (m, 1 H), 7,92 - 7,96 (m, 1 H).

Paso 34-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo

15 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (85 mg, 0,209 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron 4-formilbenzoato de metilo (41,2 mg, 0,251 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (75 mg, 0,356 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para dar 68 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)⁺=555,3. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,28 - 1,53 (m, 4 H), 1,56 - 1,76 (m, 3 H), 1,80 - 1,96 (m, 1 H), 1,98 - 2,11 (m, 3 H), 2,44 (s, 1 H), 2,75 - 2,97 (m, 3 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 7,12 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H), 7,41 - 7,55 (m, 5 H), 7,91 - 8,03 (m, 3 H)

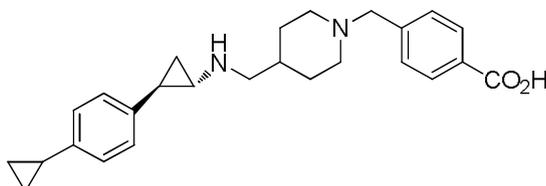
Paso 4Ácido 4-((4-(((trans)-2-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

30 A una solución de 4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo (67 mg, 0,121 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1 M, 0,5 ml, 0,500 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto combinado, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 25 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: (M+H)⁺=445,4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 - 1,37 (m, 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 3 H), 1,88 - 2,13 (m, 3 H), 2,55 - 2,65 (m, 1 H), 2,85 - 3,05 (m, 4H), 3,12-3,25(m, 1H), 3,34 (d, *J*=11,87 Hz, 2 H), 4,34 (d, *J*=5,05 Hz, 2 H), 7,11 -

7,23 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 7,83 - 7,89 (m, 1 H), 7,97 - 8,06 (m, 2 H), 8,10 - 8,18 (m, 1 H).

Ejemplo 140

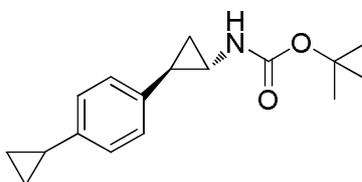
Ácido 4-((4-(((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



5

Paso 1

((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo

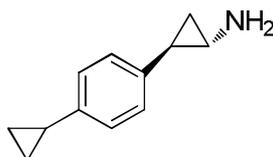


A un tubo de microondas de 30 ml se le añadieron (trans-2-(4-bromofenil)ciclopropil) carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,281 mmol), ácido ciclopropilborónico (143 mg, 1,666 mmol), fosfato de potasio (952 mg, 4,48 mmol), triclorhexilfosfina (35,9 mg, 0,128 mmol), tolueno (4 ml) y agua (0,2 ml), y la mezcla se desgasificó por burbujeo de N₂. Se añadió acetato de paladio (II) (14,38 mg, 0,064 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 100 °C con agitación durante 4 h. La mezcla se enfrió y se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 70 %/hexanos) para dar 267 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺=274,2. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,61 - 0,73 (m, 2 H), 0,90 - 1,01 (m, 2 H), 1,08 - 1,24 (m, 2 H), 1,42 - 1,52 (s, 9 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 1,98 - 2,12 (m, 1 H), 2,70 (s a, 1 H), 6,91 - 7,12 (m, 4 H).

15

Paso 2

(trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropanamina



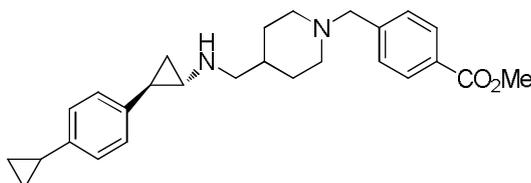
20

A una solución de (trans-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (260 mg, 0,951 mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) se añadió TFA (500 µl, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 148 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺=174,1. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,57 - 0,70 (m, 2 H), 0,86 - 1,04 (m, 4 H), 1,78 - 1,93 (m, 2 H), 2,37 - 2,48 (m, 1 H), 6,86 - 7,00 (m, 4 H).

25

Paso 3

4-((4-(((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo



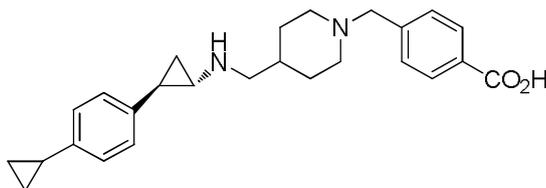
A una solución de trans-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropanamina (90 mg, 0,519 mmol) en metanol (2 ml) se le añadieron 4-((4-formilpiperidin-1-il)metil)benzoato de metilo (156 mg, 0,597 mmol) y ácido acético (8,92 µl,

30

0,156 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (52,2 mg, 0,831 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa para dar 120 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=419,4$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,56 - 0,71 (m, 2 H), 0,89 - 1,07 (m, 2 H), 1,32 - 1,43 (m, 1 H), 1,51 - 1,77 (m, 3 H), 1,83 - 1,94 (m, 1 H), 1,97 - 2,25 (m, 3 H), 2,53 (ddd, $J=10,11, 6,44, 3,41$ Hz, 1 H), 2,93 - 3,25 (m, 5 H), 3,49 - 3,64 (m, 2 H), 3,86 - 4,00 (m, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 6,97 - 7,17 (m, 4 H), 7,72 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H), 8,14 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H).

Paso 4

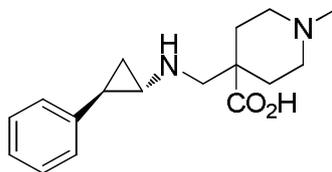
10 Ácido 4-((4-(((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



A una solución de 4-((4-(((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)amino)metil) piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo (118 mg, 0,282 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1 M, 2 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 46 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=405,3$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,54 - 0,72 (m, 2 H), 0,84 - 1,01 (m, 2 H), 1,15 - 1,29 (m, 1 H), 1,51 - 1,71 (m, 3 H), 1,82 - 2,12 (m, 4 H), 2,96 (s a, 4 H), 3,12 (s a, 1 H), 4,33 (s a, 2 H), 6,94 - 7,14 (m, 4 H), 7,74 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H), 8,01 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H).

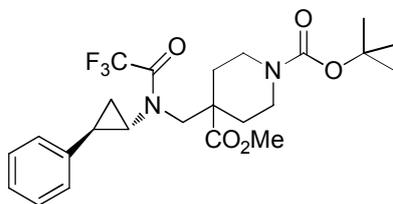
20 Ejemplo 141

Ácido 1-metil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-4-carboxílico

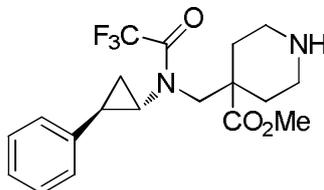


Paso 1

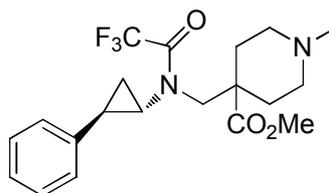
4-metil 4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil) acetamido)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo



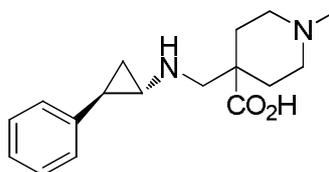
A una solución de trans-2-fenilciclopropanamina (120 mg, 0,901 mmol) en metanol (3 ml) se le añadieron 4-metil 4-formilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (244 mg, 0,901 mmol) y ácido acético (0,015 ml, 0,270 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (85 mg, 1,351 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (3 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se secó al vacío y se disolvió en diclorometano (DCM) (3,00 ml). A esta solución se le añadieron anhídrido trifluoroacético (0,191 ml, 1,351 mmol) y trietilamina (0,251 ml, 1,802 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo con NaHCO_3 al 10 % (2 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 80 %/hexanos) para dar 310 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=485,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,30 - 1,65 (m, 13 H), 2,07 - 2,28 (m, 2 H), 2,42 (ddd, $J=10,11, 6,57, 3,54$ Hz, 1 H), 2,75 (s a, 2 H), 3,17 (dt, $J=7,45, 3,60$ Hz, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,69 - 4,04 (m, 4 H), 7,10 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H).

Paso 24-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo

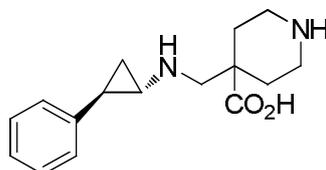
- 5 A una solución de 4-metil 4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil) acetamido)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (150 mg, 0,310 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 110 mg de producto en forma de un aceite. MS: (M+H)⁺=385,2. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,37 - 1,67 (m, 4 H), 2,11 - 2,32 (m, 2 H), 2,42 (ddd, *J*=10,17, 6,51, 3,54 Hz, 1 H), 2,57 (m, *J*=12,60, 12,60, 5,87, 2,78 Hz, 2 H), 2,90 - 3,07 (m, 2 H), 3,17 (dt, *J*=7,45, 3,60 Hz, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 3 H), 3,70 - 3,84 (m, 2 H), 7,10 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H).

Paso 31-metil-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil) piperidin-4-carboxilato de metilo

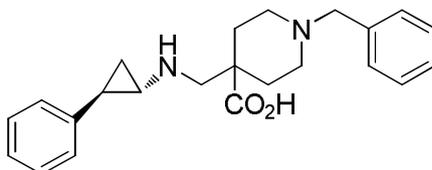
- 15 A una solución de 4-((2,2,2-trifluoro-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (270 mg, 0,702 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (3 ml) y metanol (1,500 ml) se le añadieron formaldehído (0,129 ml, 1,405 mmol) y ácido acético (0,060 ml, 1,054 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (223 mg, 1,054 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NNaHCO₃ al 10 % y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar 265 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺=399,2.

Paso 4Ácido 1-Metil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-4-carboxílico

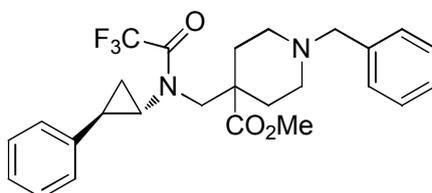
- 25 A una solución de 1-metil-4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (160 mg, 0,402 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,3 ml, 1,800 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 81 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: (M+H)⁺=289,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 - 1,37 (m, 1 H), 1,59 - 1,74 (m, 1 H), 1,84 - 2,09 (m, 2 H), 2,11 - 2,33 (m, 2 H), 2,59 - 2,80 (m, 3 H), 2,86 - 3,08 (m, 2 H), 3,25 (d, *J*=7,58 Hz, 3 H), 3,35-3,60 (m, 3H), 7,12 - 7,40 (m, 5 H).

Ejemplo 142Ácido 4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-4-carboxílico

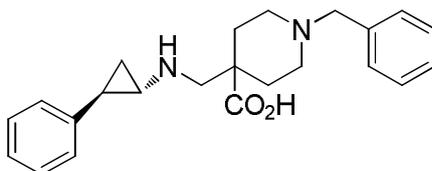
5 A una solución de 4-((2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamido)metil) piperidin-4-carboxilato de metilo (110 mg, 0,286 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,5 ml, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que
10 contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 51 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: (M+H)⁺=275,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 - 1,33 (m, 1 H), 1,60 (s a, 1 H), 1,87 (s a, 2 H), 2,10 - 2,21 (m, 2 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 3,04 (s a, 3 H), 3,17 - 3,30 (m, 2 H), 3,40-3,55 (m, 2H), 7,10 - 7,40 (m, 5 H).

Ejemplo 143Ácido 1-bencil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-4-carboxílicoPaso 1

15 1-bencil-4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo



20 A una solución de 4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (108 mg, 0,281 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron benzaldehído (35,8 mg, 0,337 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,450 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 % EtOAc/hexanos) para dar
25 78 mg o producto en forma de un aceite incoloro. MS: (M+H)⁺=475,3. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,42 (q, 1 H), 1,53 - 1,76 (m, 3 H), 2,08 - 2,34 (m, 4 H), 2,42 (ddd, J=10,11, 6,44, 3,66 Hz, 1 H), 2,78 - 2,99 (m, 2 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 3,53 - 3,65 (m, 5 H), 3,70 - 3,86 (m, 2 H), 7,10 (d, J=7,07 Hz, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,40 (m, 7 H).

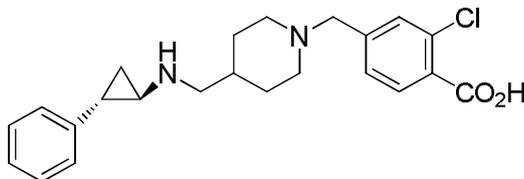
Paso 2Ácido 1-bencil-4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-4-carboxílico

30 A una solución de 1-bencil-4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido) metil)piperidin-4-carboxilato de metilo (68 mg, 0,143 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1 M, 1 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa en las condiciones ácidas. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El

residuo se secó al vacío para dar 29 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: $(M+H)^+=365,2$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 - 1,39 (m, 1 H), 1,67 (s a, 1 H), 1,96 - 2,10 (m, 2 H), 2,18 - 2,39 (m, 2 H), 2,61 - 2,74 (m, 1 H), 2,86 - 3,03 (m, 2 H), 3,08 - 3,24 (m, 2 H), 3,59 (s a, 1 H), 4,22 - 4,50 (m, 2 H), 7,11 - 7,39 (m, 5 H), 7,46 (s a, 3H), 7,62 (m, 2 H).

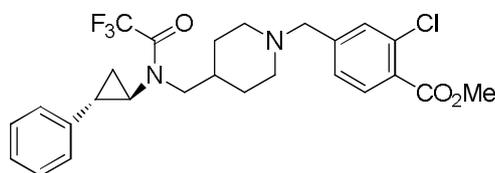
5 Ejemplo 144

Ácido 2-cloro-4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



Paso 1

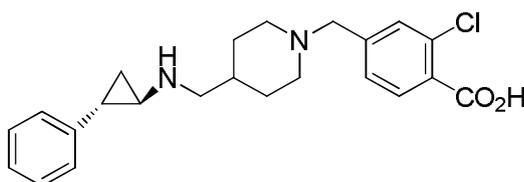
2-cloro-4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo



10 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil) acetamida (100 mg, 0,306 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron 2-cloro-4-formilbenzoato de metilo (73,0 mg, 0,368 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (104 mg, 0,490 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos, después MeOH del 0 al 10 %/EtOAc) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. MS: $(M+H)^+=509,2$. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,28 - 1,78 (m, 7 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 2,09 - 2,21 (m, 2 H), 2,39 - 2,54 (m, 1 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,10 - 3,22 (m, 1 H), 3,41 - 3,67 (m, 4 H), 3,90 - 3,95 (m, 3 H), 7,12-7,42 (m, 6 H), 7,53 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H).

20 Paso 2

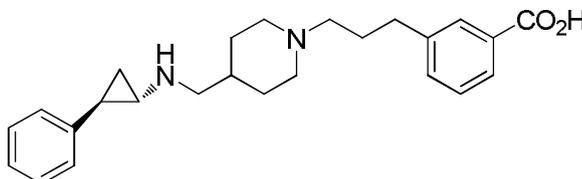
Ácido 2-cloro-4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico

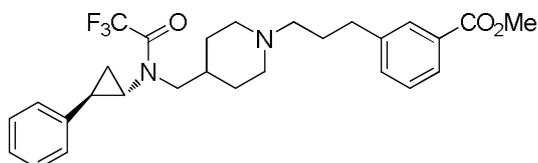


25 A una solución de 2-cloro-4-((4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo (31 mg, 0,061 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,3 ml, 1,800 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto combinado, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 25 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: $(M+H)^+=399,2$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (d, 1 H), 1,59 (dd, $J=9,98, 3,66$ Hz, 3 H), 1,80 - 2,16 (m, 3 H), 2,54 - 2,68 (m, 1 H), 2,98 (s a, 4 H), 4,31 (s a, 2 H), 7,13 - 7,39 (m, 5 H), 7,65 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,81 - 8,01 (m, 2 H).

30 Ejemplo 145

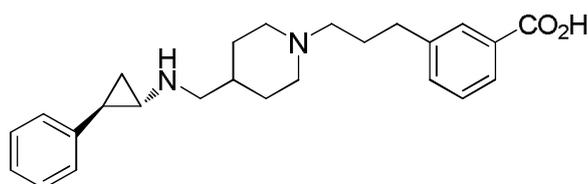
Ácido 3-(3-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)benzoico



Paso 13-(3-(4-((2,2,2-trifluoro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)propil)benzoato de metilo

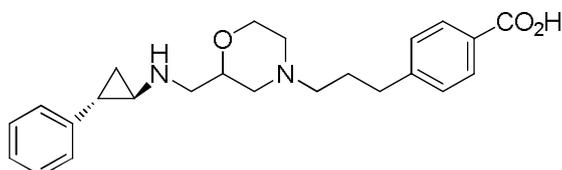
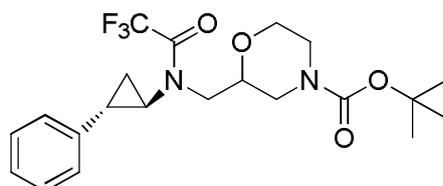
5 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil) acetamida (100 mg, 0,306 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron 3-(3-oxopropil)benzoato de metilo (70,7 mg, 0,368 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (104 mg, 0,490 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos, después MeOH del 0 al 15 %/EtOAc) para dar 98 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺=503,1.

10 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,32 - 1,53 (m, 3 H), 1,57 - 1,69 (m, 1 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 1,91 - 2,08 (m, 4 H), 2,26 - 2,56 (m, 3 H), 2,65 - 2,88 (m, 4 H), 3,13 - 3,29 (m, 2 H), 3,45 - 3,65 (m, 2 H), 3,89 - 3,95 (m, 3 H), 7,05 - 7,36 (m, 5 H), 7,39 - 7,57 (m, 2 H), 7,83 - 8,00 (m, 2 H).

Paso 2Ácido 3-(3-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)benzoico

15 A una solución de 3-(3-(4-((2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamido) metil)piperidin-1-il)propil)benzoato de metilo (90 mg, 0,179 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,5 ml, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa en las condiciones ácidas. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 42 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: (M+H)⁺=393,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 - 1,34 (m, 1 H), 1,49 - 1,65 (m, 3 H), 1,91 - 2,14 (m, 6 H), 2,58 (s a, 1 H), 2,65 - 2,78 (m, 2 H), 2,81 - 3,06 (m, 5 H), 3,49 (s a, 2 H), 7,11 - 7,35 (m, 5 H), 7,42 - 7,58 (m, 2 H), 7,74 - 7,92 (m, 2 H).

20

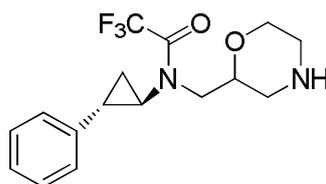
Ejemplo 146Ácido 4-(3-(2-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)morfolino)propil)benzoicoPaso 12-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

30 A una solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (400 mg, 3,00 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron 2-formilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (646 mg, 3,00 mmol) y ácido acético (0,052 ml, 0,901 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (85 mg, 1,351 mmol) y la mezcla se

- agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (3 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se secó al vacío y se disolvió en diclorometano (DCM) (10 ml). A esta solución se le añadieron trietilamina (0,544 ml, 3,90 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,467 ml, 3,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo con NaHCO_3 al 10 % (2 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 60 %/hexanos) para dar 830 mg de producto aceite incoloro. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=429,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,38 - 1,82 (m, 12 H), 2,39 - 3,28 (m, 3 H), 3,38 - 3,53 (m, 1 H), 3,57 - 4,03 (m, 6 H), 7,07 - 7,37 (m, 5 H).

Paso 2

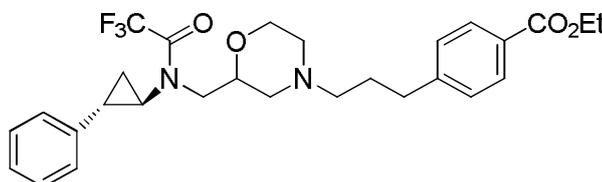
- 10 2,2,2-Trifluoro-N-(morfolin-2-ilmetil)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamida



- 15 A una solución de 2-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (820 mg, 1,914 mmol) en diclorometano (DCM) (8 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar 533 mg de producto en forma de un aceite incoloro. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=329,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,28 - 1,83 (m, 2 H), 2,40 - 2,98 (m, 5 H), 3,45 - 3,95 (m, 5 H), 7,06 - 7,39 (m, 5 H).

Paso 3

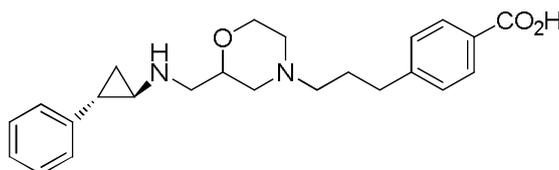
- 4-(3-(2-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil) morfolino) propil)benzoato de etilo



- 20 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(morfolin-2-ilmetil)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamida (150 mg, 0,457 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (3 ml) se le añadieron 4-(3-oxopropil)benzoato de etilo (113 mg, 0,548 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (145 mg, 0,685 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 20 al 100 %/hexanos) para dar 200 mg o producto en forma de aceite incoloro. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=395,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,34 - 1,46 (m, 4 H), 1,56 (s a, 1 H), 1,71 - 1,94 (m, 3 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 2,57 (s a, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 3 H), 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 3,53 - 3,69 (m, 3 H), 3,75 - 3,94 (m, 2 H), 4,29 - 4,43 (m, 2 H), 7,07 - 7,46 (m, 7 H), 7,89 - 8,04 (m, 2 H).

- 30 Paso 4

- Ácido 4-(3-(2-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)morfolino)propil)benzoico

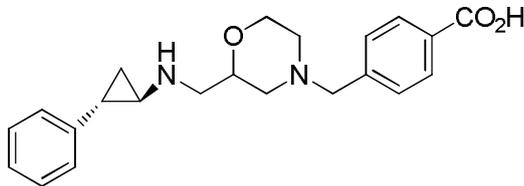


- 35 A una solución de 4-(3-(2-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido) metil)morfolino)propil)benzoato de etilo (190 mg, 0,366 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,5 ml, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 110 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=395,2$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 - 1,35 (m, 1 H), 1,47 - 1,61 (m, 1 H), 2,00 - 2,17 (m, 2 H), 2,65 - 3,22 (m, 9 H), 3,25-3,51 (m, 3H), 3,60 (s a, 1 H), 3,88 - 4,15 (m, 2 H), 4,38 (s a, 1 H), 7,14 - 7,26 (m, 3 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,38 (d,

$J=8,08$ Hz, 2 H), 7,90 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H).

Ejemplo 147

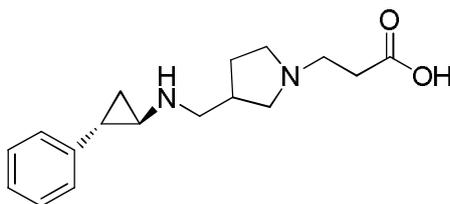
Ácido 4-((2-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)morfolino)metil)benzoico



- 5 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(morfolin-2-ilmetil)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil) acetamida (100 mg, 0,305 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron 4-formilbenzoato de metilo (60,0 mg, 0,365 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg, 0,457 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3,00 ml) y se añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,5 ml, 3,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 81 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=367,2$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,16 - 1,36 (m, 1 H), 1,50 (s a, 1 H), 2,93 (s a, 2 H), 3,10 (s a, 2 H), 3,35 (s a, 2 H), 4,05 (s a, 2 H), 4,36 (s a, 2 H), 7,10 - 7,39 (m, 5 H), 7,74 (s a, 2 H) 8,01 (m, 2 H).

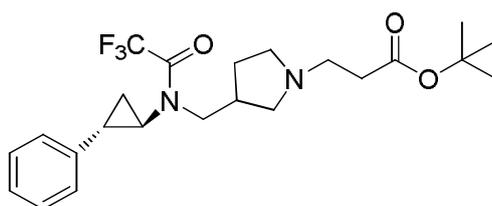
15 Ejemplo 148

Ácido 3-(3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-il)propanoico

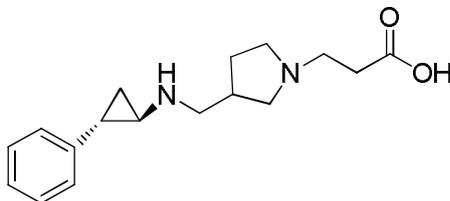


Paso 1

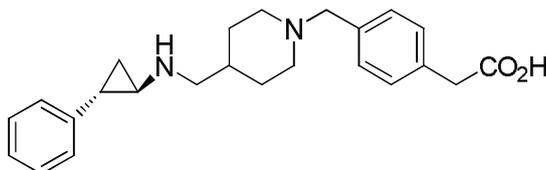
3-(3-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo



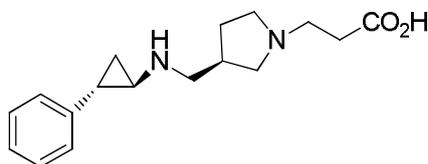
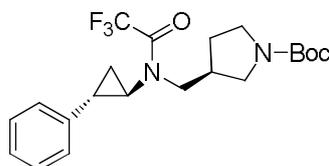
- 20 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil) acetamida (165 mg, 0,528 mmol) en metanol (3 ml) se le añadieron acrilato de *terc*-butilo (0,103 ml, 0,703 mmol) y carbonato de potasio (110 mg, 0,792 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos y después MeOH al 10 %/EtOAc) para dar 68 mg de producto en forma de un aceite incoloro. MS: $(\text{M}+\text{H})^+=441,2$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,36 - 1,69 (m, 11 H), 1,89 - 2,08 (m, 1 H), 2,21 - 2,88 (m, 10 H), 3,10 - 3,21 (m, 1 H), 3,47 - 3,75 (m, 2 H), 7,05 - 7,40 (m, 5 H).

Paso 2Ácido 3-(3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-il)propanoico

5 A una solución de 3-(3-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo (65 mg, 0,148 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,3 ml, 1,800 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 28 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)⁺=289,2. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,43 (q, 1 H), 1,58 - 1,74 (m, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 2,38 (s a, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,87-3,13 (m, 4 H) 3,25 - 3,68 (m, 8 H), 7,18 - 7,44 (m, 5 H).

Ejemplo 149Ácido 2-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acético

15 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (120 mg, 0,368 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) se le añadieron ácido 2-(4-formilfenil)acético (72,4 mg, 0,441 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,588 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (2,000 ml) y se añadió hidróxido de sodio (1 M, 2 ml, 2,000 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se trató con metanol y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa en las condiciones ácidas. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se trataron y se concentraron. El residuo después se secó al vacío para dar 54 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanquecino. MS: (M+H)⁺=379,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 - 1,34 (m, 1 H), 1,51 - 1,70 (m, 3 H), 1,87 - 2,13 (m, 3 H), 2,56 - 2,66 (m, 1 H), 2,83 - 3,15 (m, 5 H), 3,32 (s a, 2 H), 4,16 - 4,44 (m, 2 H), 7,12 - 7,43 (m, 7 H), 7,45 - 7,61 (m, 2 H).

Ejemplo 150Ácido 3-((R)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-il)propanoicoPaso 13-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

30 A una solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (700 mg, 5,26 mmol) en metanol (25 ml) se le añadieron 3-formilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (1047 mg, 5,26 mmol) y ácido acético (0,120 ml, 2,102 mmol) y la

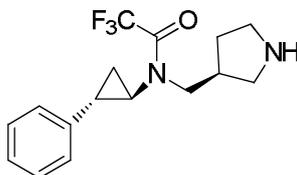
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cianoborohidrudo de sodio (495 mg, 7,88 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % y se concentró. El residuo se trató con agua (3 ml) y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se secó al vacío y se disolvió en DCM (25 ml). A esta solución se le añadieron trietilamina (1,099 ml, 7,88 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,965 ml, 6,83 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 70 %/hexanos) para dar 1,71 g de producto como aceite incoloro.

MS: $(\text{M}+\text{Na})^+=435,2$

10 RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,39 - 1,54 (m, 10 H), 1,55 - 1,85 (m, 2 H), 1,96 - 2,13 (m, 2 H), 2,20 - 2,54 (m, 1 H), 2,65 (dt, $J=14,34, 7,36$ Hz, 1 H), 2,99 - 3,23 (m, 2 H), 3,40 - 3,83 (m, 4 H), 7,09 - 7,37 (m, 5 H).

Paso 2

2,2,2-Trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-N-((S)-pirrolidin-3-ilmetil)acetamida



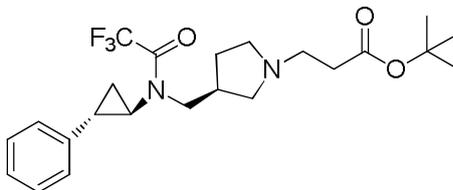
15 A una solución de 3-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,28 g, 3,10 mmol) en diclorometano (DCM) (12 ml) se le añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución saturada NaHCO_3 y se extrajo con DCM (3x). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar 950 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido.

20 MS: $(\text{M}+\text{H})^+=313,1$

RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,21 - 1,55 (m, 2 H), 1,58 - 1,86 (m, 2 H), 2,15 - 2,29 (m, 1 H), 2,45 - 2,55 (m, 1 H), 2,70 - 3,02 (m, 2 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,36 - 3,48 (m, 2 H), 3,62 - 3,87 (m, 2 H), 7,11 - 7,40 (m, 5 H).

Paso 3

3-((S)-3-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo



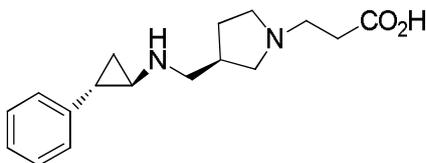
25 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-N-((S)-pirrolidin-3-ilmetil)acetamida (140 mg, 0,448 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadieron acrilato de *terc*-butilo (0,085 ml, 0,583 mmol) y trietilamina (0,094 ml, 0,672 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para dar 110 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30 MS: $(\text{M}+\text{H})^+=441,3$

RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,38 - 1,68 (m, 11 H), 1,91 - 2,08 (m, 1 H), 2,22 - 2,51 (m, 4H), 2,55 - 2,91 (m, 6 H), 3,45 - 3,85 (m, 2 H), 7,06 - 7,37 (m, 5 H).

Paso 4

Ácido 3-((R)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-il)propanoico



A una solución de 3-((S)-3-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil) acetamido)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (108 mg, 0,245 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,5 ml, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa. Las

fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar 51 mg de producto (sal de HCl) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS: (M+H)⁺=289,2

5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,43 (q, 1 H), 1,59 - 1,71 (m, 1 H), 1,92 - 2,09 (m, 1 H), 2,42 (dq, *J* = 13,83, 6,84 Hz, 1 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,82 - 3,01 (m, 3 H), 3,06 (dt, *J* = 7,71, 3,98 Hz, 1 H), 3,38 - 3,63 (m, 6 H), 3,72 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H), 7,16 - 7,40 (m, 5 H).

Ensayo bioquímico para actividad de LSD-1

10 El ensayo de luminiscencia de LSD-1 se realiza en un amortiguador que contiene Tris 25 mM, pH 7,5, cloruro de potasio 50 mM, BSA al 0,02 % desnaturalizado con calor, CHAPS 2 mM y agua ultrapura milliQ. Una solución enzimática que contiene LSD-1 30 nM (preparación local) se prepara en este amortiguador, así como una solución de sustrato que contiene péptido desmetilado H3K4 histona 30 uM (H-ART[K-Me2]QTARKSTGGKAPRKQLAGG-OH, fuente comercial). Se añaden dos microlitros de solución enzimática a cada pozo de una placa de 384 pozos white Greiner de bajo volumen (n.º cat 784075), en los que 50 nl de dilución de DMSO al 100 % de compuesto de prueba se surtió. La enzima y el compuesto de prueba se dejan incubar conjuntamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añaden dos microlitros de la mezcla de sustrato a cada pozo de la placa para iniciar la reacción. Las placas son cubiertas, protegidas de la luz y dejadas incubar por dos horas a temperatura ambiente. Después, se añaden 4 ul de reactivo de luminiscencia de detección de peróxido de HyPerBlu (Lumigen/Beckman Coulter, n.º cat HPB-00005) a cada pozo para templar la reacción de desmetilasa y generar la señal de luminiscencia dependiente de peróxido. Las placas entonces se incuban durante 15-30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente antes de ser leídas por Luminiscencia usando un lector de placa Perkin Elmer Viewlux. El porcentaje de inhibición se calcula en base a ningún control de compuesto ni de enzima, y entonces se grafican las curvas de inhibición para determinar los valores de PIC50.

Ensayo bioquímico para actividad de MAO-B

25 El ensayo de MAO-B FLINT se realiza en un amortiguador que contiene fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, en agua ultrapura milliQ. Una solución enzimática que contiene 0,23 IU/ml MAO-B (Gentest-BD Biosciences, n.º cat 456284) y 2 IU/ml de peroxidasa de rábano picante tipo XII (Sigma Aldrich, n.º cat P8415) se prepara en este amortiguador, así como una solución de sustrato que contiene bencilamina 200 uM (Sigma Aldrich, n.º cat B-5136) y 100 uM de rojo amplex (Molecular Probes-Invitrogen, n.º cat A-12222). Se añaden cinco microlitros de solución enzimática a cada pozo de una placa de 384 pozos black Greiner de bajo volumen (n.º cat 784076), en la que 100 nl de dilución de DMSO al 100 % del compuesto de prueba fue surtido. La enzima y el compuesto de prueba se dejan incubar conjuntamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cinco microlitros de la mezcla de sustrato entonces se añadió a cada pozo de la placa para iniciar la reacción. Las placas se cubrieron, se protegieron de la luz y se dejaron incubar por una hora a temperatura ambiente. Después de 60 minutos las placas se leyeron para fluorescencia de resorufina (EX:525; EM:598) usando un lector de placa Perkin Elmer Viewlux. El porcentaje de inhibición se calcula en base a ningún control de compuesto ni de enzima, y entonces se grafican las curvas de inhibición para determinar los valores de PIC50.

Datos de bioquímica

40 Los compuestos ejemplificados de la presente invención fueron probados según los ensayos anteriormente mencionados y se encontró que fueron inhibidores de LSD1. Los valores de PIC₅₀ variaron de aproximadamente 4,7 a 8,3. Los valores de PIC₅₀ de los compuestos más activos varían de aproximadamente 7,5 a 8,3. Los compuestos más activos son igual/arriba de 8,0

Los compuestos presentes son encontrados siendo inhibidores selectivos de LSD1.

Cada compuesto listado abajo se probó dos o más veces generalmente de acuerdo con los ensayos descritos en el presente documento, y los valores de PIC₅₀ promedio se listan en la tabla siguiente.

	LSD1 PIC50 MEDIA	MAOB PIC50 MEDIA
Ejemplo 1	6,8	5,6
Ejemplo 2	7,4	6,2
Ejemplo 3	6,2	5,1
Ejemplo 4	8,2	4,4
Ejemplo 5	8,3	4,1
Ejemplo 6	8,2	4,6

ES 2 742 805 T3

(continuación)

	LSD1 PIC50 MEDIA	MAOB PIC50 MEDIA
Ejemplo 7	6,8	6,4
Ejemplo 8	8,2	4,6
Ejemplo 9	6,8	6,4
Ejemplo 10	8,1	5,1
Ejemplo 11	7,9	4,5
Ejemplo 12	7,1	5,7
Ejemplo 13	7,3	5,3
Ejemplo 14	6,9	4,4
Ejemplo 15	6,5	4,8
Ejemplo 16	8,1	4,4
Ejemplo 17	4,7	4,2
Ejemplo 18	7,5	6,2
Ejemplo 19	6,4	4,5
Ejemplo 20	8,2	4,6
Ejemplo 21	5,7	4,8
Ejemplo 22	7,1	4
Ejemplo 23	8	4,2
Ejemplo 24	8	4,2
Ejemplo 25	7,7	4,9
Ejemplo 26	6,7	4,3
Ejemplo 27	6,7	4,2
Ejemplo 28a	6,8	4,5
Ejemplo 28b	7,1	4,6
Ejemplo 29	6,8	4,6
Ejemplo 30	7,9	4,5
Ejemplo 33	7,8	4,3
Ejemplo 35	7,8	4,5
Ejemplo 43	8,2	6,3
Ejemplo 47	7	4,8
Ejemplo 55	7,6	5,1
Ejemplo 57	8,1	4,5
Ejemplo 71	7	5,1

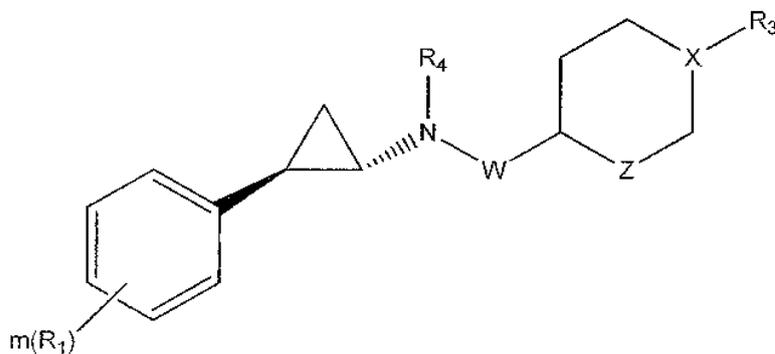
ES 2 742 805 T3

(continuación)

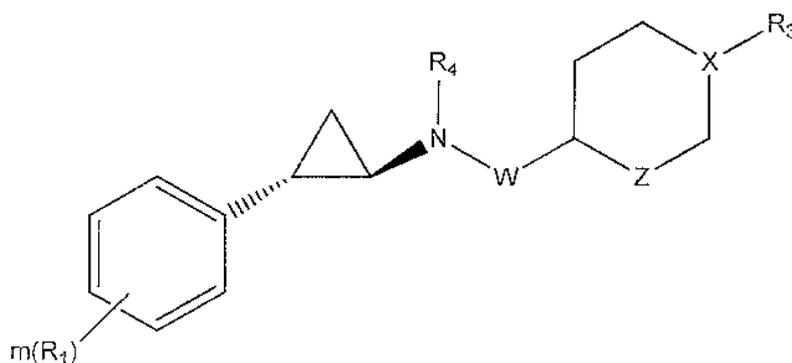
	LSD1 PIC50 MEDIA	MAOB PIC50 MEDIA
Ejemplo 77	6,7	4,5
Ejemplo 91	8,2	4,8
Ejemplo 100	7,1	4,8
Ejemplo 123	7,5	4,7
Ejemplo 150	7,6	4,1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V):



(IV)



(V);

5 en las que

10 R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , $-NHSO_2Me$, $-NHSO_2Ph$, fenilalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-NHC(O)R_a$, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , halógeno, $-NR'R''$ y $-C(O)OR_a$; en los que cada R' y R'' se selecciona independientemente entre un grupo que incluye hidrógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido, $-C(O)R_d$ y cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido; en el que R_d es alquilo C_1-C_6 no sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido o heterociclilo no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahydrofuranoilo, piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinoilo, piperazinilo, pirrolidinonoilo, piperazonoilo y pirazolidinoilo;

15 R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, fenilalquilo C_1-C_6 , heteoarilo, heteroarilalquilo C_1-C_6 ; en el que el heteoarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, iso-tiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol, hidroxil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborolo y tiofeno; en el que dichos grupos fenilo y heteroarilo están cada uno sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en: $-COOH$, alcoxi C_1-C_4 , $-C(O)Oalquilo$ C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , halógeno, CN, tetrazolilo, $-NHSO_2Me$, $-SO_2Me$, $-C(O)NH(CH_2)OH$, $-C(O)NHSO_2Me$ y $-OCH_2COOH$;

20 cada R_a es independientemente hidrógeno, fenilo, fenilmetilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, cicloalquilo C_3-C_7 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_3 o $-NHPH$;

R_4 es H;

W es $-(CH_2)_{1-4}$, o $-CH(R_c)(CH_2)_{0-3}$, en el que R_c es CN o alquilo C_1-C_4 ;

X es N;

25 Z es $(CH_2)_q$, en el que q es 0-2, cuando q es 0, Z representa un enlace;

m es 0-3;

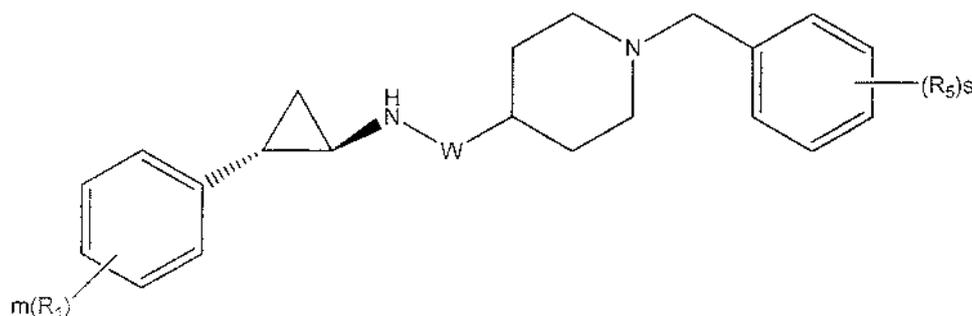
en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo dentro de R_1 , R_a o R_c no está sustituido, y en el que cada grupo alquilo dentro de los sustituyentes para los grupos fenilo y heteroarilo dentro de R_3 no está sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es F, Cl, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. Un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que m es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de Fórmula (V) de acuerdo con la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (VI):

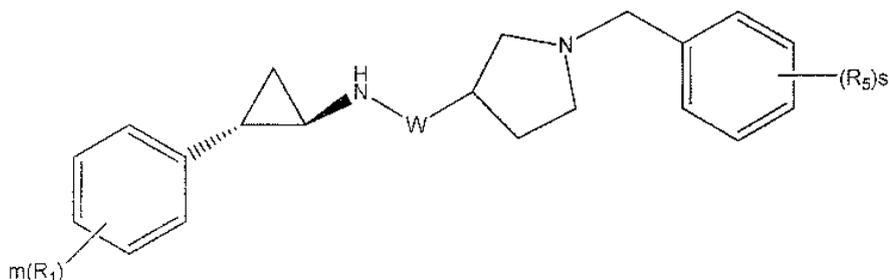


(VI)

en la que

10 R₁ y W se definen como en la reivindicación 1; s es 1-2; m es 0-1; cada R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -COOH, alcoxi C₁-C₄, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, halógeno, CN, tetrazolilo, -NHSO₂Me, -SO₂Me, -C(O)NH(CH₂)OH, -C(O)NHSO₂Me y -OCH₂COOH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de Fórmula (V) de acuerdo con la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (VII):



(VII)

15 en la que

20 R₁ y W se definen como en la reivindicación 1; s es 1-2; m es 0-1; cada R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -COOH, alcoxi C₁-C₄, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, halógeno, CN, tetrazolilo, -NHSO₂Me, -SO₂Me, -C(O)NH(CH₂)OH, -C(O)NHSO₂Me y -OCH₂COOH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de Fórmula (VI) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R₅ es -COOH, y s es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 7. Un compuesto de Fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R₅ es -COOH, y s es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

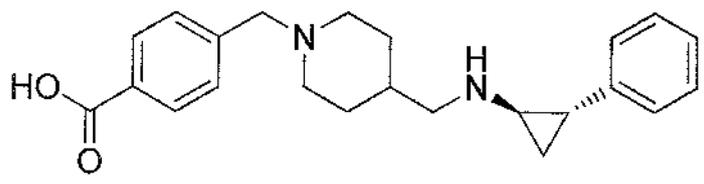
8. Un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

[trans-2-Fenilciclopropil][{1-(fenilmetil)-4-piperidinil}metil]amina;

- Ácido 4-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(((3R)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)aminolmetil)-1-pirrolidinil)metil)benzoico;
 Ácido 4-(((3S)-3-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)-1-pirrolidinil)metil)benzoico;
 5 Ácido 4-3-[4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-pipendinil]propil)benzoico;
 trans-2-Fenil-N-((1-(piridin-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)ciclopropanamina;
 trans-N-((1-(2-Fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-((1-(3-Fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-((1-(4-Fluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 trans-N-((1-(2,4-Difluorobencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 10 4-((4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de etilo;
 trans-N-((1-(4-(Metilsulfonil)bencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 2-((4-(((trans-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo;
 trans-N-((1-((1H-Pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 15 Ácido 2-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 3-((4-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-bromofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-((4-(((trans-2-(3,4-diclorofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 20 Ácido 4-((4-(((trans-2-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-acetamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-((4-(((trans-2-(4-benzamidofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 trans-2-Fenil-N-((1-fenilpiperidin-4-il)metil)ciclopropanamina;
 (trans)-2-Fenil-N-(2-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 25 Ácido 6-(4-(2-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-il)nicotínico;
 trans-2-Fenil-N-(2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 trans-2-Fenil-N-(2-(1-(pirimidin-4-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 trans-2-Fenil-N-(2-(1-fenilpiperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 trans-2-Fenil-N-(2-(1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 trans-2-Fenil-N-(2-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)ciclopropanamina;
 30 Ácido 3-ciano-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 2-fluoro-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 3-fluoro-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 3-cloro-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 3-metoxi-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 35 Ácido 2-cloro-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-(3-(4-(ciano(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)benzoico;
 Ácido 4-3-[4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil]-1-piperidinil]propil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butil)benzoico;
 Ácido 4-(4-(4-(ciano(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)butil)benzoico;
 40 Ácido 4-(2-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)benzoico;
 Ácido 4-(2-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)etil)benzoico;
 (trans)-N-((1-(4-(1H-Tetrazol-5-il)bencil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilciclopropanamina;
 N-(4-((4-(((trans)-2-Fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)metanosulfonamida;
 45 Ácido 4-((4-(2-(((trans)-2-Fenilciclopropil)amino)etil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 6-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)nicotínico;
 Ácido 2-(4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acético;
 Ácido 2-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)oxazol-4-carboxílico;
 Ácido 2-(4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acético;
 N-(Metilsulfonil)-4-((4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzamida;
 50 Ácido 4-((4-(((trans)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-((trans)-2-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)ciclopropil)benzoico;
 Ácido 4-((4-(((trans)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 4-((4-(((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 Ácido 2-cloro-4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 55 Ácido 3-(3-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)propil)benzoico; y
 Ácido 2-(4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acético;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de Fórmula (VI) de acuerdo con la reivindicación 4 que es
 Ácido 4-((4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)benzoico



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para uso en terapia.

10 12. Un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10; o una combinación que comprende a) un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) al menos un agente antineoplásico; para uso en el tratamiento de cáncer en un ser humano.

15 13. Un compuesto para su uso, composición para su uso o combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, ovárico, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y tiroides.

20 14. Un compuesto para su uso, composición para su uso o combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el cáncer es cáncer de pulmón.

15. Un compuesto para su uso, composición para su uso o combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en la que el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas.