



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 122019020471-3 B1



(22) Data do Depósito: 19/04/2011

(45) Data de Concessão: 22/06/2021

(54) Título: INIBIDORES DA DESMETILASE ESPECÍFICA PARA LISINA 1, SEUS USOS E MÉTODO PARA SUA IDENTIFICAÇÃO, E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

(51) Int.Cl.: C07C 211/35; C07C 211/42; C07C 217/52; C07C 237/24; A61P 35/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/04/2010 EP 10 160315.7.

(73) Titular(es): ORYZON GENOMICS S.A..

(72) Inventor(es): ALBERTO ORTEGA MUÑOZ; JULIO CASTRO-PALOMINO LARIA; MATTHEW COLIN THOR FYFE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2011056279 de 19/04/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/131697 de 27/10/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/09/2019

(62) Pedido Original do Dividido: BR112012026694-2 - 19/04/2011

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um composto de Fórmula 1, em que: (A) é heteroarila ou arila; cada (A'), se presente, é independentemente escolhido a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes independentemente escolhidos a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, -CH₂C(=O)NH₂, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila; X é 0, 1, 2, ou 3; (B) é um anel de ciclopropila, em que (A) e (Z) estão covalentemente ligados a diferentes átomos de carbono de (B); (Z) é NH; (L) é escolhido a partir de uma ligação simples, CH₂-, CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂-, e CH₂CH₂CH₂CH₂-; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o dito grupo carbocíclico alifático ou a dita benzocicloalquila tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes independentemente escolhidos a partir de -NH₂, NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi. (A')X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D) fórmula (1) Os compostos da invenção mostram atividade para inibir a LSD1, o que os torna úteis no tratamento ou na prevenção de doenças, tais como o câncer.(...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DA DESMETILASE ESPECÍFICA PARA LISINA 1, SEUS USOS E MÉTODO PARA SUA IDENTIFICAÇÃO, E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

Dividido do BR112012026694-2, depositado em 19.04.2011

CAMPO DA INVENÇÃO

[1] A presente invenção refere-se a compostos e sua aplicação em terapia.

Antecedentes da Invenção

[2] O câncer é predominante: houve cerca de 3,2 milhões de casos de câncer diagnosticados (53% homens, 47% mulheres) e 1,7 milhões de mortes devidas ao câncer (56% homens, 44% mulheres) na Europa (Ferlay *et al.* (2007) *Ann. Oncol.* 18(3):581-92). Nos Estados Unidos, a probabilidade de desenvolver câncer invasivo é de 38% para as mulheres e de 46% para os homens que vivam até 70 anos de idade e mais idosos. Nos Estados Unidos cerca de 1,4 milhão de novos casos de câncer são esperados para 2006. Embora a taxa de sobrevivência de cinco anos para o câncer seja atualmente de 65%, até a partir de cerca de 50% em meados dos anos setenta, o câncer é fatal. Estimava-se que 565.000 pessoas nos Estados Unidos morreriam de câncer em 2006 (*American Cancer Society, Surveillance Research*, 2006). Apesar dos tremendos avanços no tratamento e no diagnóstico do câncer, o câncer permanece um importante problema de saúde pública. Por conseguinte, existe a necessidade de novos terapêuticos com atividade contra o câncer.

[3] As nações industrializadas estão se defrontando com outra crise de saúde. À medida que a população nestes países envelhece, doenças neurodegenerativas estão afetando mais e mais pessoas, representando um tremendo ônus econômico para os sistemas de saúde nacionais. A doença de Alzheimer é a maior doença neurodegenerati-

va; há muito tempo se pesquisa fármacos modificadores da doença, porém até o momento, nenhum foi identificado. Outras condições neurodegenerativas incluem a doença de Parkinson, a doença de Huntington, a demência de corpos de Lewy, e as quais são todas caracterizadas por progressão da doença a qual rouba aos pacientes sua capacidade para realizar as atividades diárias normais, eventualmente levando à morte.

[4] Uma característica similar entre muitos cânceres e doenças neurodegenerativas é expressão genética aberrante. Tem sido demonstrado que uma série de compostos alteram a expressão genética, incluindo inibidores da histona desacetilase os quais alteram o perfil de acetilação de histona da cromatina. Tem sido demonstrado que inibidores da histona desacetilase como SAHA, TSA, e muitos outros alteram a expressão genética em vários modelos animais *in vitro* e *in vivo*. Outra modificação que está envolvida na regulação da expressão genética é a metilação da histona. As histonas podem ser submetidas a numerosas modificações incluindo metilação de lisina e arginina. Foi demonstrado recentemente que o estado de metilação de histona lisinas é importante para a regulação da expressão genética dinamicamente.

[5] Um grupo de enzimas conhecidas como histona lisina metil transferases e histona lisina desmetilases estão envolvidas em modificações da histona lisina. Foi recentemente descoberto (Shi *et al.* (2004) *Cell* 119:941) que uma enzima histona lisina desmetilase humana em particular denominada Lisina Específica Desmetilase-1 (LSD1) está envolvida nesta crucial modificação da histona. A inativação da LSD1 em *Drosophila* (dLSD1) afeta fortemente o nível global de mono e dimetil-H3-K4 metilação mas não metil-H3K9 ao passo que os níveis de alguns outros marcadores de metilação e acetilação de histona permaneceram os mesmos. A inativação de LSD1 resultou em

expressão elevada de um subgrupo de genes, incluindo genes neuronais em células não-neuronais análoga às funções de LSD1 em células humanas. Em *Drosophila*, dLSD1 não é um gene essencial, porém a viabilidade animal é fortemente reduzida em animais mutantes em uma maneira gênero específica (Destefano *et al.* (2007) *Curr. Biol.* 17(9):808-12). Nocautes de LSD1 (LSD1 knock-outs) homozigóticos em camundongos foram letais para os embriões.

[6] LSD1 tem um razoável grau de similaridade estrutural, e identidade / homologia de aminoácidos com as poliamina oxidases e as monoamina oxidases, todas as quais (isto é, MAO-A, MAO-B e LSD1) são amina oxidases dependentes de flavina as quais catalixam a oxidação de ligações de nitrogênio-hidrogênio e/ou ligações de nitrogênio carbono. Recentes experimentos com LSD1 demonstraram que está envolvida em diversos processos tais como carcinogênese (Kahl *et al.* (2006) *Cancer Res.* 66:1341–11347) e inflamação vascular (Reddy *et al.* (2008) *Circ. Res.* 103:615). Foi visto que um antidepressivo disponível comercialmente, Parnate®, o qual tem por alvo a monoamina oxidase (MAO), também inibe a LSD1 em concentrações clinicamente relevantes (Lee *et al.* (2006) *Chem. Biol.* 13:563-567). Schmidt *et al.* encontraram "valores de IC₅₀ para 2-PCPA de 20,7 ± 2,1 µM para LSD1, 2,3 ± 0,2 µM para MAO A, e 0,95 ± 0,07 µM para MAO B." Vide Schmidt *et al.* (2007) *Biochemistry* 46(14)4408-4416. Portanto, Parnato (2-PCPA) é um melhor inibidor de MAO-A e MAO-B em comparação com LSD1. Schmidt *et al.* observaram que os valores de IC₅₀ para inibidores irreversíveis de LSD1 como parnato podem depender muito das condições de ensaio. Adicionalmente, derivados de Parnato também podem inibir LSD1 (Gooden *et al.* (2008) *Bioorg. Med. Chem. Let.* 18:3047-3051). Foi recentemente revelado que outra classe de compostos inibe a atividade de LSD1: poliaminas (Huang *et al.* (2007) *PNAS* 104:8023-8028). Estas poliaminas inibem LSD1 modestamente

e foi demonstrado que provocam a re-expressão de genes silenciados de modo aberrante em células cancerosas.

[7] LSD1 também está envolvida na regulação da metilação de lisinas de algumas proteínas as quais não são histonas, como P53 e DNMT1 as quais têm ambas papéis cruciais no câncer.

[8] Lee *et al.* ((2006) *Chem. Biol.* 13:563-567) reportaram que tranilcipromina inibe a desmetilação de histona H3K4 e pode desreprimir a expressão genética de *Egr1* em algumas linhagens de câncer. Está se acumulando um conjunto de evidências de que *Egr-1* é um gene supressor tumoral em muitos contextos. Calogero *et al.* ((2004) *Cancer Cell International* 4:1) reportaram que *Egr-1* está regulado para baixo em cânceres cerebrais e a expressão exógena de *Egr-1* resultou em parada do crescimento e eventual morte celular em linhagens celulares de cânceres primários. Lucerna *et al.* ((2006) *Cancer Research* 66, 6708-6713) mostraram que a expressão sustentada de *Egr-1* provoca efeitos antiangiogênicos e inibe o crescimento tumoral em alguns modelos. Ferraro *et al.* ((2005) *J. Clin. Oncol.* Mar 20;23(9):1921-6) reportaram que *Egr-1* está regulado para baixo em pacientes com câncer do pulmão com um maior risco de recidiva e pode ser mais resistente a terapia. Scoumanne *et al.* ((2007) *J Biol Chem.* May 25;282(21):15471-5) observaram que LSD1 é necessária para a proliferação celular. Eles descobriram que a deficiência em LSD1 leva a uma parada parcial do ciclo celular em G2/M e sensibiliza as células para supressão do crescimento induzida por lesão de DNA. Kahl *et al.* ((2006) *Cancer Res.* 66(23):11341-7) descobriram que a expressão de LSD1 está correlacionada com a agressividade do câncer de próstata. Metzger *et al.* ((2005) *Nature* 15;437(7057):436-9) reportaram que a modulação de LSD1 por siRNA e pargilina regula o receptor androgênico (AR) e pode ter potencial terapêutico em cânceres em que AR tem um papel, como cânceres de próstata, de testículo, e de cérebro.

Portanto, um conjunto de evidências têm envolvido LSD1 em uma série de cânceres, o que sugere que LSD1 é um alvo terapêutico para câncer.

[9] As fenilciclopropilaminas têm sido o assunto de muitos estudos projetados para elucidar um SAR para inibição de MAO. Kaiser *et al.* ((1962) *J. Med. Chem.* 5:1243-1265); Zirkle *et al.* ((1962) *J. Med. Chem.* 1265-1284; Patente dos Estados Unidos No. 3.365.458; Patente dos Estados Unidos No. 3.471.522; e Patente dos Estados Unidos No. 3.532.749) revelaram a síntese e a atividade de uma série de compostos relacionados com fenilciclopropilaminas. Zirkle *et al.* ((1962) *J. Med. Chem.* 1265-1284) reportaram que a mono- e a di-substituição do grupo amino da trans-2-fenilciclopropilamina com metila reduz a atividade somente ligeiramente ao passo que a mono-substituição com grupos maiores como grupos alquila e aralquila resulta em considerável perda de atividade no ensaio de potencialização da triptamina para a atividade de MAO. Além disso têm sido conduzidos estudos com compostos relacionados com fenilciclopropilaminas para determinar a seletividade para MAO-A versus MAO-B uma vez que os inibidores de MAO-A podem provocar perigoso efeitos colaterais (vide, por exemplo, Yoshida *et al.* (2004) *Bioorg. Med Chem.* 12(10):2645-2652; Hruschka *et al.* (2008) *Biorg Med Chem.* (16):7148-7166; Folks *et al.* (1983) *J. Clin. Psychopharmacol.* (3)249; e Youdim *et al.* (1983) *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry* (19):63). Outros compostos do tipo das fenilciclopropilaminas são revelados em Bolesov *et al.* ((1974) *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 10:8 1661-1669) e na Patente Russa No. 230169 (19681030). Gooden *et al.* ((2008) *Bioorg. Med. Chem. Let.* 18:3047-3051) descrevem a síntese de derivados e análogos de fenilciclopropilaminas bem como sua atividade contra MAO-A, MAO-B, e LSD1. Nenhum dos compostos produzidos em Gooden *et al.* apresentou um menor K_i para LSD1 em comparação quer com MAO A ou com

MAO B. Adicionalmente, a maioria dos derivados de fenilciclopropilaminas de Gooden *et al.* foram melhores inibidores de MAO-A em comparação com MAO-B.

[10] Em vista da falta de tratamentos adequados para condições tais como câncer, existe uma necessidade desesperada de fármacos modificadores de doença e fármacos que ajam inibindo novos alvos. Existe a necessidade do desenvolvimento de Inibidores seletivos de LSD1, particularmente aqueles os quais inibem seletivamente LSD1.

Breve Sumário da Invenção

[11] A presente invenção se refere à identificação de compostos e sua aplicação no tratamento ou na prevenção de doenças. A presente invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacologicamente aceitável, e sua aplicação para tratamento ou prevenção de doença. Uma aplicação de um composto de Fórmula 1 é para tratamento ou prevenção de câncer. Outra aplicação de um composto de Fórmula 1 é para inibir LSD1. A presente invenção portanto se refere a um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos para aplicação no tratamento ou na prevenção de câncer. A invenção também se refere a métodos de triagem para a identificação de heteroarila e arila ciclopropilaminas substituídas que são inibidores seletivos de LSD1 e sua aplicação no tratamento ou na prevenção de doença.

[12] Em um primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos:

[13] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[14] 1

em que:

[15] é uma heteroarila ou uma arila ligada de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[16] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, -CH₂C(=O)NH₂, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[17] X é 0, 1, 2, ou 3;

[18] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[19] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L) ou a (D) quando (L) é uma ligação simples, e a um átomo de hidrogênio;

[20] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

[21] é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é ligado de modo covalente a (L) ou a (Z) quando (L) é uma ligação simples, e em que (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), amido, alquila, halo, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi;

[22] com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:

[23] N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina;

[24] 10,11-di-hidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina; e trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina.

[25] Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos conforme definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável. Modalidades preferenciais do composto de Fórmula 1 para aplicação na composição deste primeiro aspecto são definidas abaixo aqui, neste requerimento de patente, neste primeiro aspecto da invenção e conforme descrito na Descrição Detalhada da Invenção.

[26] Em uma modalidade deste primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos:

[27] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[28] 1

em que:

[29] é um grupo heteroarila ou arila ligado de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[30] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, -CH₂C(=O)NH₂, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[31] X é 0, 1, 2, ou 3;

[32] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[33] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L) ou a (D) quando (L) é uma ligação simples, e a um átomo de hidrogênio;

[34] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

[35] é cicloalquila ligada de modo covalente a (L) ou a (Z) quando (L) é uma ligação simples, e (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi;

[36] com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:

[37] N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina;

[38] trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclo-hexanamina.

[39] Em outra modalidade deste primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos:

[40] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[41] 1

em que:

[42] é um grupo heteroarila ou arila ligado de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[43] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, halo-

alcóxi, e ciano, em que (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[44] X é 0, 1, 2, ou 3;

[45] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[46] (Z) é $-\text{NH}-$; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (D), e a um átomo de hidrogênio;

[47] (L) é um ligante o qual é uma ligação covalente simples que liga (Z) a (D);

[48] é benzocicloalquila ligada de modo covalente a (Z), e (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi;

[49] com a condição de que o seguinte composto seja excluído:

[50] 10,11-di-hidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina.

[51] Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos conforme definido acima no primeiro aspecto da invenção ou em uma modalidade do mesmo e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[52] Em um segundo aspecto, a invenção proporciona um método de tratar ou prevenir uma doença ou uma condição compreendendo a administração, a um paciente (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento ou prevenção, de uma quantidade tera-

peuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 conforme definido acima no primeiro aspecto da invenção ou em uma modalidade do mesmo conforme descrito acima ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos e um veículo farmacêuticamente aceitável. Este aspecto da invenção também se refere a um composto de Fórmula 1 para aplicação como um medicamento.

[53] Em um terceiro aspecto, a invenção proporciona um método de inibir a atividade de LSD1 compreendendo a administração, a um paciente (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos:

[54] $(A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[55] 1

em que:

[56] é uma heteroarila ou uma arila ligada de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[57] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[58] X é 0, 1, 2, ou 3;

[59] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente

lente a diferentes átomos de carbono de (B);

[60] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L) ou a (D) quando (L) é uma ligação simples, e a um átomo de hidrogênio;

[61] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

[62] é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é ligado de modo covalente a (L) ou a (Z) quando (L) é uma ligação simples, e em que (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi, e um veículo farmacologicamente aceitável em uma quantidade suficiente para inibir a atividade de LSD1. Este aspecto pode ser reformulado como um composto de Fórmula 1 conforme definido aqui, neste requerimento de patente, para aplicação como um inibidor de LSD1. Este aspecto também pode ser reformulado como um composto de Fórmula 1 para aplicação no tratamento de uma doença associada com LSD1. Em um aspecto relacionado, é proporcionado um método para tratar um indivíduo (preferencialmente um humano), o referido método compreendendo a identificação de um indivíduo que necessite de tratamento e a administração ao referido indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1. Em um aspecto preferencial, a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1 é uma quantidade suficiente para inibir LSD1. Modalidades preferenciais dos compostos de Fórmula 1 para aplicação na composição e método deste terceiro aspecto da invenção são

conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, no primeiro aspecto da invenção.

[63] Em um quarto aspecto, a invenção proporciona um método de tratar ou prevenir câncer compreendendo a administração, a um paciente (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 conforme definido acima no primeiro aspecto da invenção ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos, e um veículo farmacêuticamente aceitável. Este aspecto da invenção também se refere a um composto de Fórmula 1 conforme definido acima no primeiro aspecto da invenção ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos para aplicação no tratamento ou na prevenção de câncer. Preferencialmente, o câncer é escolhido a partir de câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer testicular, câncer do cérebro, câncer de pele, e câncer do sangue. Em um aspecto preferencial, a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1 é uma quantidade suficiente para inibir LSD1.

[64] Em um quinto aspecto, a invenção proporciona um método para identificar um composto o qual é um inibidor seletivo de LSD1, o método compreendendo selecionar ou proporcionar um composto o qual é uma heteroarilciclopropilamina substituída ou uma arilciclopropilamina substituída, e determinar a capacidade do composto para inibir LSD1 e MAO-A e/ou MAO-B, em que um composto que inibe LSD1 até uma maior extensão do que MAO-A e/ou MAO-B é identificado como um inibidor seletivo de LSD1. Além dos mais, o método deste aspecto é útil para a identificação de duplo inibidores de LSD1 e MAO-

B os quais são compostos que inibem LSD1 e MAO-B até uma maior extensão do que MAO-A.

[65] De acordo com este quinto aspecto da invenção, uma heteroarilciclopropilamina substituída ou uma arilciclopropilamina substituída é definida como se segue na Fórmula 2:

[66] (R3)-(W)-(ciclopropil)-(NH)-(L')-(R4)

[67] 2

em que:

[68] (R3) está presente ou não está presente, quando presente (R3) é escolhido a partir de arilalquila, arilalcóxi, heterociclilalquila, e heterocicilalcóxi, em que o referido grupo (R3) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, arila, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfonila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trihalometanossulfonamido, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido, e o referido grupo (R3) é ligado de modo covalente a (W);

[69] (W) é um grupo arila ou heteroarila ligado de modo covalente a (R3) e a (ciclopropila), em que o referido (W) tem 0, 1, ou 2 substituintes, não incluindo (R3) e (ciclopropila), em que os referidos substituintes em (W) são escolhidos de modo independente a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, arila, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfonila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trihalometanossulfonamido,

O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido;

[70] (ciclopropila) é um grupo ciclopropila ligado de modo covalente a (W) e ao átomo de nitrogênio de (NH);

[71] (NH) é um grupo –NH– (nitrogênio ligado de modo covalente a um átomo de hidrogênio) em que o nitrogênio é ligado de modo covalente a (ciclopropila) e a (L'), ou se $n = 0$ então (L') é uma ligação simples e o nitrogênio de –NH– é ligado de modo covalente a (R4);

[72] (L') é um ligante de fórmula $-(CH_2)_n-$ em que n é escolhido a partir de 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6, em que (L') é ligado de modo covalente ao nitrogênio de (NH) e to (R4) ou (L') é uma ligação simples a qual liga de modo covalente (NH) e (R4) quando n é 0; e

[73] (R4) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é ligado de modo covalente a (L') ou a o nitrogênio de (NH) quando (L') é uma ligação simples, em que o referido grupo (R4) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, arila, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfonila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trihalometanossulfonamido, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido.

[74] De acordo com o quinto aspecto da invenção, é proporcionado um composto de Fórmula 2 o qual é um inibidor seletivo de LSD1. O inibidor seletivo de LSD1 conforme identificado pelo método desta modalidade pode ser usado para preparar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do referido inibidor seletivo de LSD1 de Fórmula 2, ou um sal ou solva-

to farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser administrada a um indivíduo que necessite de semelhante tratamento. Por conseguinte, a invenção também se refere a um método de tratar ou prevenir uma doença ou uma condição, o método compreendendo a administração, a um paciente (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo o referido inibidor seletivo de LSD1 de Fórmula 2 e um veículo farmacêuticamente aceitável. De acordo com esta modalidade, a quantidade terapêuticamente eficaz é uma quantidade suficiente para inibir LSD1 seletivamente.

[75] Portanto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula 1 ou 2 o qual é um inibidor seletivo de LSD1. Os inibidores seletivos de LSD1 têm valores de K_i para LSD1 os quais são no mínimo 2 vezes menores do que o valor de K_i para MAO-A e/ou MAO-B. Em um aspecto desta modalidade, o valor de K_i para LSD1 é no mínimo 5 vezes menor do que o valor de K_i para MAO-A e/ou MAO-B. Em um aspecto desta modalidade, o valor de K_i para LSD1 é no mínimo 10 vezes menor do que o valor de K_i para MAO-A e/ou MAO-B. Em uma modalidade da invenção, a composição farmacêutica compreendendo um inibidor seletivo de LSD1 de Fórmula 1 ou 2, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo é útil para tratar e/ou prevenir uma doença em um indivíduo. Em um aspecto, uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição é administrada a um indivíduo em uma quantidade suficiente para prevenir ou tratar uma doença. Em um aspecto mais específico, a doença é câncer. Em um aspecto ainda mais específico, a doença é um câncer escolhido a partir de câncer de próstata, testicular, do cérebro, colorretal, de

pulmão, de mama, de pele, e do sangue. Em um aspecto específico, o câncer é câncer de próstata. Em um aspecto específico, o câncer é câncer de pulmão. Em um aspecto específico, o câncer é câncer do cérebro. Em um aspecto específico, o câncer é câncer do sangue (por exemplo, leucemia). Em um aspecto específico, o câncer é câncer de mama. Em um aspecto específico, o câncer é câncer colorretal.

[76] De acordo com o quinto aspecto da invenção, é proporcionado um composto de Fórmula 2 o qual é um duplo inibidor de LSD1 e MAO-B. O duplo inibidor de LSD1/MAO-B conforme identificado pelo método desta modalidade pode ser usado para preparar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz do referido duplo inibidor de LSD1/MAO-B de Fórmula 2, ou de um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser administrada a um indivíduo que necessite de semelhante tratamento. De acordo com esta modalidade, a quantidade terapêuticamente eficaz é uma quantidade suficiente para inibir MAO-B e LSD1.

[77] Portanto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula 1 ou 2 que é um duplo inibidor de LSD1 e MAO-B. Preferencialmente, os duplo inibidores de LSD1/MAO-B têm valores de K_i para LSD1 e MAO-B que são no mínimo 2 vezes menores do que o valor de K_i para MAO-A. Em um aspecto desta modalidade, os valores de K_i para LSD1 e MAO-B são no mínimo 5 vezes menores do que o valor de K_i para MAO-A. Em um aspecto desta modalidade, os valores de K_i para LSD1 e MAO-B são no mínimo 10 vezes menores do que o valor de K_i para MAO-A.

[78] Compostos de Fórmula 1 ou 2 que têm atividade inibitória de MAO-B são contemplados por serem úteis para doenças em que a inibição de MAO-B é terapêuticamente desejável como depressão e

doenças neurodegenerativas incluindo a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a doença de Huntington.

[79] Estudos recentes além disso implicaram LSD1 em infecção e reativação virais. Em particular foi demonstrado que os inibidores farmacológicos de LSD1 como parnato e nocaute por siRNA (*siRNA knock down*) de LSD1 provocaram redução da infectividade viral e redução da reativação depois de latência (Liang *et al.* (2009) *Nat. Med.* 15:1312-1317). Portanto acredita-se que os compostos da invenção, incluindo os compostos de Fórmula 1 conforme definido e descrito aqui, neste requerimento de patente, podem ser usados para tratamento ou prevenção de infecção viral. Além dos mais, acredita-se que os compostos da invenção podem ser usados para tratamento ou prevenção de reativação viral depois de latência.

[80] Portanto, em uma modalidade, a invenção proporciona um método para tratar ou prevenir uma infecção viral, o método compreendendo a administração, a um paciente / indivíduo (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1 conforme definido acima em qualquer um dos aspectos e das modalidades da invenção ou de um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos compostos supracitados e um veículo farmacologicamente aceitável. Por conseguinte, a invenção também proporciona um composto de Fórmula 1 conforme definido acima em qualquer um dos aspectos e das modalidades da invenção ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos, ou uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos compostos supracitados e um veículo farmacologicamente aceitável, para aplicação no tratamento ou na prevenção de uma infecção viral. Em uma modalidade preferencial, a infecção viral é uma infecção por herpesvírus. Em uma modalidade ainda mais

preferencial, a infecção por herpesvírus é causada por e/ou associada com um herpesvírus escolhido a partir de HSV-1, HSV-2, e vírus Epstein-Barr. Em um aspecto desta modalidade, a infecção viral é causada por e/ou associada com HIV.

[81] Em uma modalidade, a invenção proporciona um método para tratar ou prevenir reativação viral depois de latência, o método compreendendo a administração, a um paciente / indivíduo (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1 conforme definido acima em qualquer um dos aspectos e das modalidades da invenção ou de um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos compostos supracitados e um veículo farmacologicamente aceitável. Por conseguinte, a invenção também proporciona um composto de Fórmula 1 conforme definido acima em qualquer um dos aspectos e das modalidades da invenção ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos, ou uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos compostos supracitados e um veículo farmacologicamente aceitável, para aplicação no tratamento ou na prevenção de reativação viral depois de latência. Em uma modalidade preferencial, o vírus que está reativante é um herpesvírus. Em uma modalidade ainda mais preferencial, o herpesvírus que está reativante é escolhido a partir de HSV-1, HSV-2, e vírus Epstein-Barr. Em um aspecto desta modalidade, o vírus que está reativante é HIV.

[82] A menos que definido de modo diverso, todos os termos técnicos e científicos usados aqui, neste requerimento de patente, têm o mesmo significado conforme comumente entendido por uma pessoa com conhecimento ordinário na arte à qual diz respeito esta invenção. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes a aqueles descritos aqui, neste requerimento de patente, possam ser usados na prá-

tica ou na experimentação da presente invenção, são descritos abaixo métodos e materiais adequados. Em caso de conflito, a presente especificação, incluindo definições, controlará. Além disso, os materiais, métodos, e exemplos somente ilustrativos e não se pretende que sejam limitantes.

[83] Outras características e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição detalhada que se segue, e partir das reivindicações.

Descrição Detalhada da Invenção

[84] A presente invenção se refere à identificação de compostos e sua aplicação no tratamento e na prevenção de doenças. A presente invenção proporciona compostos de Fórmula 1, composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo e um veículo farmacêuticamente aceitável, e sua aplicação para o tratamento de doenças. Uma aplicação dos compostos de Fórmula 1 é para o tratamento de câncer. Os compostos de Fórmula 1 podem ser usados como inibidores seletivos de LSD1 que inibem LSD1 até uma maior extensão do que MAO-A e MAO-B. Alguns compostos da invenção inibem LSD1 e MAO-B até uma maior extensão do que MAO-A. Em particular foi visto que derivados de fenilciclopropilamina de Fórmula 1 produzem compostos com inibição de LSD1 inesperadamente potente. Os Exemplos descritos aqui, neste requerimento de patente, mostram que todos os compostos de Fórmula 1 dos Exemplos (por exemplo, Exemplos 1 a 16) têm valores de K_i (IC50) para inibição de LSD1 abaixo de 1000 nanomolar (vide a Tabela 1) e muitos têm valores de K_i (IC50) abaixo de 500 nanomolar, o que os torna cerca de no mínimo 40 a 50 vezes ou mais potentes do que a tranilcipromina para inibição de LSD1. Estes compostos são seletivos para LSD1 em que eles inibem LSD1 até uma maior extensão do que inibem MAO-A e MAO-B.

[85] Em um primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos:

[86] $(A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[87] 1

em que:

[88] é uma heteroarila ou uma arila ligada de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[89] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[90] X é 0, 1, 2, ou 3;

[91] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[92] (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L), e a um átomo de hidrogênio;

[93] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[94] é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é ligado de modo covalente a (L) ou a (Z) quando (L) é uma ligação simples, e em que (D) tem de 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de

-NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi;

[95] com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:

[96] N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina;

[97] 10,11-di-hidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina; e trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina.

[98] Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo conforme definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável. Modalidades preferenciais do composto de Fórmula 1 para aplicação na composição deste primeiro aspecto são definidas abaixo aqui, neste requerimento de patente, neste primeiro aspecto da invenção.

[99] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (A) é um grupo arila e as outras variáveis são conforme definido acima na definição mais ampla do primeiro aspecto da invenção. Em uma modalidade preferencial, (A) é fenila. Em outra modalidade preferencial, (A) é naftila.

[100] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (A) é um grupo fenila e as outras variáveis são conforme definido acima na definição mais ampla do primeiro aspecto da invenção ou conforme definido em uma das outras modalidades do primeiro aspecto da invenção. Em uma modalidade preferencial, (A) é um grupo fenila tendo 0, 1, 2, ou 3 substituintes (A') escolhidos de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e

ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila. Em outra modalidade preferencial, (A) é um grupo fenila tendo 1, 2, ou 3 substituintes (A') escolhidos de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, ou 2 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila.

[101] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que X é 1 ou 2 e as outras variáveis são conforme definido acima na definição mais ampla do primeiro aspecto da invenção ou conforme definido em uma das outras modalidades do primeiro aspecto da invenção. Em uma modalidade preferencial, o 1 ou os 2 grupos (A') são escolhidos de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, ou 2 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila. Em uma modalidade mais preferencial, o 1 ou os 2 grupos (A') são escolhidos de modo independente a partir de arila e arilalcóxi em que os referidos (A') têm 0, 1, ou 2 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila. Em uma modalidade ainda mais preferencial, o 1 ou os 2 grupos (A') são escolhidos de modo independente a partir de fenila, benzilóxi, e fenetilóxi, em que o referido (A') tem 0, 1, ou 2 substituintes escolhidos de modo

independente a partir de halo, haloalquila, alquila, alcóxi, amido, -CH₂C(=O)NH₂, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila.

[102] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que X é 1; e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila e as outras variáveis são conforme definido acima na definição mais ampla do primeiro aspecto da invenção ou conforme definido em uma das outras modalidades do primeiro aspecto da invenção. Em uma modalidade preferencial, o referido grupo (A') tem 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila. Em outra modalidade preferencial, o referido grupo (A') é não substituído.

[103] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que (A) é uma heteroarila e as outras variáveis são conforme definido acima na definição mais ampla do primeiro aspecto da invenção ou conforme definido em uma das outras modalidades do primeiro aspecto da invenção. Em um aspecto preferencial, (A) é uma heteroarila escolhida a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila.

[104] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que (A) é uma heteroarila escolhida a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila e as outras variáveis são conforme definido acima na definição mais ampla do primeiro aspecto da invenção escolhidas a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila. Em um aspecto preferencial desta modalidade, X é 0 ou 1. Em outro aspecto preferencial X é 0 ou 1 e (A') é um grupo arila ou arilalcóxi em que o referido grupo (A') caso presente tem de 0, 1, 2, ou 3 substituintes es-

colhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila.

[105] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (L) é um ligante escolhido a partir de uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[106] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (L) é uma ligação simples ou $-\text{CH}_2-$. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[107] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (L) é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[108] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (L) é uma ligação simples. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[109] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[110] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila tem 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})(C_1-C_6 \text{ alquila})$, alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi, em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[111] Em uma modalidade deste primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (D) é um grupo cicloalquila substituído por um grupo amido. Preferencialmente o grupo cicloalquila é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Ainda mais preferencialmente, a cicloalquila é um grupo ciclopropila. Em uma modalidade preferencial o grupo amido é anexado ao carbono do grupo cicloalquila que é ligado a (L). Em um aspecto preferencial desta modalidade, (A) é uma arila ligada de modo covalente a (B) e a (A'); cada (A') é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, e arilóxi, em que cada (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de

modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, amido, e -CH₂C(=O)NH₂.

[112] X é 1 ou 2;

[113] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[114] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L), e a um átomo de hidrogênio;

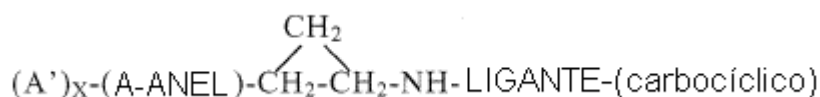
[115] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Em um aspecto preferencial desta modalidade, o grupo amido ligado de modo covalente ao grupo cicloalquila (D) é ligado através do mesmo átomo de carbono do grupo cicloalquila que o grupo (L).

[116] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêticamente aceitável do mesmo, em que (B) é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B), e em que (A) e (Z) estão na orientação trans com respeito ao anel de ciclopropila (B).

[117] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêticamente aceitável do mesmo, em que (B) é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B), em que (A) e (Z) estão na orientação trans com respeito ao anel de ciclopropila (B), e 1 grupo (A') está presente (X = 1) e o referido grupo (A') está na posição meta ou pára com respeito ao anel de ciclopropila, em que (A) é um grupo fenila. Preferencialmente, o um grupo (A') está na

posição pára com respeito ao anel de ciclopropila, em que o referido grupo (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi, em que o referido grupo arila ou arilalcóxi pode ter 0, 1, ou 2 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila. Preferencialmente, o 0, 1, ou 2 substituintes em (A') são escolhidos de modo independente a partir de halo e haloalquila.

[118] Compostos de Fórmula 1, quando (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila (denotado como "(carbocíclico)" abaixo) têm uma estrutura geral de:



[119] Em uma modalidade deste primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos:

[120] $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[121] 1

em que:

[122] é um grupo heteroarila ou arila ligado de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[123] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que (A') é substituído por 0, 1, 2 ou 3 substituintes (por exemplo, 0, 1, ou 2 substituintes) escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[124] X é 0, 1, 2, ou 3;

[125] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo co-

valente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[126] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L), e a um átomo de hidrogênio;

[127] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

[128] é uma cicloalquila ligada de modo covalente a (L) ou a (Z) quando (L) é uma ligação simples, e (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi;

[129] com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:

[130] N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina; e trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclo-hexanamina.

[131] Em outra modalidade deste primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos:

[132] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[133] 1

[134] em que:

[135] é um grupo heteroarila ou arila ligado de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[136] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que (A') é substituído por 0, 1, 2 ou 3 substituintes (por exemplo, 0, 1, ou 2 substituintes) escolhidos de modo indepen-

dente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[137] X é 0, 1, 2, ou 3;

[138] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[139] (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (D), e a um átomo de hidrogênio;

[140] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é uma ligação simples;

[141] é benzocicloalquila ligada de modo covalente a (Z), e (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi;

[142] com a condição de que o seguinte composto seja excluído:

[143] 10,11-di-hidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina.

[144] Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo conforme definido acima no primeiro aspecto e modalidades relacionadas. Modalidades preferenciais do composto de Fórmula 1 para aplicação na composição deste segundo aspecto são definidas abaixo aqui, neste requerimento de patente, neste segundo aspecto da invenção.

[145] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (A) é um grupo arila. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e

(A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[146] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que (A) é um grupo fenila. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[147] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que X é 1 ou 2.

[148] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que X é 1; e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[149] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que (A) é uma heteroarila.

[150] Em uma modalidade do primeiro aspecto modalidade, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que (A) é uma heteroarila escolhida a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila.

[151] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que (L) é um ligante escolhido a partir de $-CH_2CH_2-$ e $-CH_2CH_2CH_2-$. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de

arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[152] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (L) é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Em uma modalidade preferencial, o referido composto de Fórmula 1 tem $X=1$ e (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi em que o referido grupo arila ou arilalcóxi tem 0 ou 1 substituinte escolhido a partir de halo e haloalquila.

[153] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (B) é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B), e em que (A) e (Z) estão na orientação trans com respeito ao anel de ciclopropila (B).

[154] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que (B) é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B), e em que (A) e (Z) estão na orientação trans com respeito ao anel de ciclopropila (B), e em que 1 grupo (A') está presente ($X = 1$) e o referido grupo (A') está na posição meta ou pára com respeito ao anel de ciclopropila, em que (A) é um grupo fenila. Preferencialmente, o um grupo (A') está na posição pára com respeito ao anel de ciclopropila, em que o referido grupo (A') é escolhido a partir de arila (por exemplo, fenil) e arilalcóxi (por exemplo, benzilóxi) em que o referido grupo arila ou arilalcóxi pode ter 0, 1, ou 2 substituintes escolhidos a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila. Preferencial-

mente, o 0, 1, ou 2 substituintes em (A') são escolhidos a partir de halo e haloalquila.

[155] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 escolhido a partir de:

[156] N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[157] N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-5,6-dimetóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[158] N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-4,5-dimetóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[159] N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[160] 6-metóxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[161] 6-cloro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[162] N-((trans)-2-fenilciclopropil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[163] 7-metóxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina;

[164] N-((trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[165] N-((trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[166] 6-metóxi-N-((trans)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

[167] N-trans-(2-ciclo-hexiletil)-2-fenilciclopropanamina;

[168] (Trans)-N-(3-ciclo-hexilpropil)-2-fenilciclopropanamina;

[169] (Trans)-N-(2-cicloheptiletil)-2-fenilciclopropanamina;

[170] (Trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi)fenil)-N-(2-ciclo-hexiletil) ciclopropanamina;

[171] N-((trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi)fenil)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina;

[172] (Trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina;

[173] (Trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina;

[174] (Trans)-N-(2-ciclohexiletil)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropanamina;

[175] N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-7-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-amina; e

[176] 1-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropilamino)ciclopropanocarboxamida; ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[177] Em uma modalidade específica do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos:

[178] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[179] 1

em que:

[180] é um grupo heteroarila ou arila ligado de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[181] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, ciano, em que (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, -CH₂C(=O)NH₂, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[182] X é 0, 1, 2, ou 3;

[183] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[184] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L), e a um átomo de hidrogênio;

[185] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

[186] é um grupo cicloalquila ligado de modo covalente a (L), e (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi. Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 conforme definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[187] Em uma modalidade específica do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos:

[188] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[189] 1

em que:

[190] é um grupo heteroarila ou arila ligado de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[191] (A'), caso presente, é escolhido a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, ciano, em que (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, -CH₂C(=O)NH₂, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[192] X é 0, 1, 2, ou 3;

[193] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[194] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L), e a um átomo de hidrogênio;

[195] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

[196] é ligado de modo covalente a (L), em que (D) é um grupo cicloalquila escolhido a partir de ciclopentila, ciclo-hexila, e cicloheptila e (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi. Preferencialmente, os substituintes em (D) são escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), e -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila). Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo conforme definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[197] Em ainda outra modalidade específica do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos:

[198] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[199] 1

em que:

[200] é um grupo heteroarila ou arila ligado de modo covalente a (B) e a (A');

[201] (A') é escolhido a partir de um grupo arila ou arilalcóxi, em que (A') é substituído por 0, 1, ou 2 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo e haloalquila;

[202] X é 1;

[203] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[204] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L) ou a (D) quando (L) é uma ligação simples, e a um átomo de hidrogênio;

[205] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

[206] é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é ligado de modo covalente a (L) ou a (Z) quando (L) é uma ligação simples, e em que (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi. Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 conforme definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[207] Em outra modalidade específica do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos:

[208] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[209] 1

em que:

[210] é um grupo fenila ligado de modo covalente a (B) e a (A');

[211] (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi, em que a referida arila ou arilalcóxi é substituída com 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos a partir de halo e haloalquila;

[212] X é 1;

[213] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B), em que os grupos (A) e (Z) estão em orientação trans com respeito ao anel de ciclopropila (B);

[214] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (D) e a um átomo de hidrogênio;

[215] (L) é um ligante o qual é uma ligação covalente simples ligando (Z) e (D);

[216] é benzocicloalquila ligada de modo covalente a (Z), e (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi. Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo conforme definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[217] Em uma modalidade do primeiro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos:

[218] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[219] 1

em que:

[220] é a heteroarila ligada de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[221] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[222] X é 0, 1, 2, ou 3;

[223] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[224] (Z) é $-\text{NH}-$; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L) ou a (D) quando (L) é uma ligação simples, e a um átomo de hidrogênio;

[225] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[226] é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é ligado de modo covalente a (L) ou a (Z) quando (L) é uma ligação simples, e em que (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquila})$, alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi. Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo conforme defini-

do acima e um veículo farmacologicamente aceitável.

[227] Em um segundo aspecto, a invenção proporciona um método de tratar e/ou prevenir uma doença ou uma condição, o método compreendendo a administração, a um paciente (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula 1 conforme definido acima ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos e um veículo farmacologicamente aceitável. Este aspecto também se refere a um composto de Fórmula 1 conforme definido acima ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos para aplicação como um medicamento.

[228] Em um terceiro aspecto, a invenção proporciona um método de inibir a atividade de LSD1 compreendendo a administração, a um paciente (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos:

[229] $(A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[230] 1

em que:

[231] é uma heteroarila ou uma arila ligada de modo covalente a (B) e a (A') caso presente;

[232] cada (A'), caso presente, é ligado de modo covalente a (A) e é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substi-

tuintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

[233] X é 0, 1, 2, ou 3;

[234] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B);

[235] (Z) é $-\text{NH}-$; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L) ou a (D) quando (L) é uma ligação simples, e a um átomo de hidrogênio;

[236] (L) é um ligante ligado de modo covalente (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[237] é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é ligado de modo covalente a (L) ou a (Z) quando (L) é uma ligação simples, e em que (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquila})$, alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi;

[238] e um veículo farmacologicamente aceitável em uma quantidade suficiente para inibir a atividade de LSD1. Este aspecto pode ser reformulado como um composto de Fórmula 1 conforme definido aqui, neste requerimento de patente, para aplicação como um inibidor de LSD1. Este aspecto também pode ser reformulado como um composto de Fórmula 1 para aplicação no tratamento de uma doença associada com LSD1. Em um aspecto relacionado, um método para tratar um indivíduo (preferencialmente um humano) é proporcionado, o referido método compreendendo a identificação de um indivíduo que necessite de tratamento e a administração ao referido indivíduo de uma quanti-

dade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1. Em um aspecto preferencial, a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1 é uma quantidade suficiente para inibir LSD1. Modalidades preferenciais dos compostos de Fórmula 1 para aplicação na composição e método deste quarto aspecto da invenção são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, no primeiro aspecto da invenção.

[239] Em um quarto aspecto, a invenção proporciona um método de tratar ou prevenir câncer, o método compreendendo a administração, a um paciente (preferencialmente um humano) que necessite de tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula 1 conforme definido acima no primeiro aspecto ou no segundo aspecto da invenção ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Este aspecto pode ser reformulado como um composto de Fórmula 1 conforme definido acima no primeiro aspecto ou no segundo aspecto da invenção ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos para aplicação no tratamento e/ou na prevenção do câncer. Preferencialmente, o câncer é escolhido a partir de câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer testicular, e câncer do cérebro, câncer de pele, e câncer do sangue. Em um aspecto preferencial, a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1 é uma quantidade suficiente para inibir LSD1.

[240] Em uma modalidade do quarto aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula 1 ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos para aplicação no tratamento ou na

prevenção do câncer:

[241] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[242] 1

em que:

[243] é um grupo fenila ligado de modo covalente a (B) e a (A');

[244] (A') é escolhido a partir de arila e arilalcóxi, em que a referida arila ou arilalcóxi tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo e haloalquila;

[245] X é 1;

[246] é um anel de ciclopropila o qual é ligado de modo covalente a (A) e a (Z), em que (A) e (Z) são ligados de modo covalente a diferentes átomos de carbono de (B) e em que os grupos (A) e (Z) estão em orientação trans com respeito ao anel de ciclopropila (B);

[247] (Z) é -NH-; por conseguinte, (Z) é um átomo de nitrogênio ligado de modo covalente a (B), a (L) e a um átomo de hidrogênio;

[248] (L) é um ligante o qual liga (Z) e (D), em que o referido ligante é escolhido a partir de -CH₂CH₂- e -CH₂CH₂CH₂-;

[249] é um grupo cicloalquila ligado de modo covalente a (L), e (D) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi. Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma composição farmacêutica para aplicação no tratamento ou na prevenção do câncer compreendendo um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo conforme definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável. Em um aspecto ainda mais específico, o câncer é escolhido a partir de câncer de próstata, testicular, do cérebro, co-

lorretal, de pulmão, de mama, de pele, e do sangue. Em um aspecto específico, o câncer é câncer de próstata. Em um aspecto específico, o câncer é câncer de pulmão. Em um aspecto específico, o câncer é câncer do cérebro. Em um aspecto específico, o câncer é câncer do sangue (por exemplo, leucemia). Em um aspecto específico, o câncer é câncer de mama. Em um aspecto específico, o câncer é câncer colorretal.

[250] Em um quinto aspecto, a invenção proporciona um método para identificar um composto o qual é um inibidor seletivo de LSD1, o método compreendendo selecionar ou proporcionar um composto o qual é uma heteroarilciclopropilamina substituída ou uma arilciclopropilamina substituída, e determinar a capacidade do composto para inibir LSD1 e MAO-A e/ou MAO-B, em que um composto que inibe LSD1 até uma maior extensão do que MAO-A e/ou MAO-B é identificado como um inibidor seletivo de LSD1.

[251] De acordo com este quinto aspecto da invenção, uma heteroarilciclopropilamina substituída ou uma arilciclopropilamina substituída é definida como se segue na Fórmula 2:

[252] (R3)-(W)-(ciclopropil)-(NH)-(L')-(R4)

[253] 2

em que:

[254] (R3) está presente ou não está presente, quando presente (R3) é escolhido a partir de arilalquila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclicilalquila, e heterociclicilalcóxi, em que o referido grupo (R3) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclicila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, arila, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclicila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfo-

nila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trihalometanossulfonamido, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido, e o referido grupo (R3) é ligado de modo covalente a (W);

[255] (W) é um grupo arila ou heteroarila ligado de modo covalente a (R3) e a (ciclopropila), em que o referido (W) tem 0, 1, ou 2 substituintes, não incluindo (R3) e (ciclopropila), cujos substituintes são escolhidos de modo independente a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, arila, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfonila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trihalometanossulfonamido, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido;

[256] (ciclopropila) é um grupo ciclopropila ligado de modo covalente a (W) e ao nitrogênio de (NH);

[257] (NH) é um grupo -NH- (isto é, nitrogênio ligado de modo covalente a um átomo de hidrogênio), em que o nitrogênio é ligado de modo covalente a (ciclopropila) e a (L') ou a (R4) quando (L') é uma ligação simples;

[258] (L') é um ligante de fórmula $-(CH_2)_n-$ em que n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6, e adicionalmente em que (L') é ligado de modo covalente ao nitrogênio de (NH) e a (R4); e

[259] (R4) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é ligado de modo covalente a (L') ou a (Z) quando (L') é uma ligação simples, em que o referido grupo (R4) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, ari-

la, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclicila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfonila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trihalometanossulfonamido, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido.

[260] De acordo com o quinto aspecto da invenção, é proporcionado um composto de Fórmula 2 o qual é um inibidor seletivo de LSD1. O inibidor seletivo de LSD1 conforme identificado pelo método desta modalidade é usado para preparar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do referido inibidor seletivo de LSD1 de Fórmula 2, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser administrada a um indivíduo que necessite de semelhante tratamento. De acordo com esta modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade suficiente para inibir LSD1 seletivamente.

[261] Portanto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula 1 ou 2 o qual é um inibidor seletivo de LSD1. Os inibidores seletivos de LSD1 têm valores de K_i para LSD1 os quais são no mínimo 2 vezes menores do que o valor de K_i para MAO-A e/ou MAO-B. Em um aspecto desta modalidade, o valor de K_i para LSD1 é no mínimo 5 vezes menor do que o valor de K_i para MAO-A e/ou MAO-B. Em um aspecto desta modalidade, o valor de K_i para LSD1 é no mínimo 10 vezes menor do que o valor de K_i para MAO-A e/ou MAO-B. Em uma modalidade da invenção, a composição farmacêutica compreendendo um inibidor seletivo de LSD1 de Fórmula 1 ou 2, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo é útil para tratar e/ou prevenir uma doença em um indivíduo. Em um aspecto, uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição é administra-

da a um indivíduo em uma quantidade suficiente para prevenir ou tratar uma doença. Em um aspecto mais específico, a doença é câncer. Em um aspecto ainda mais específico, a doença é um câncer escolhido a partir de câncer de próstata, testicular, do cérebro, colorretal, de pulmão, de mama, de pele, e do sangue. Em um aspecto específico, o câncer é câncer de próstata. Em um aspecto específico, o câncer é câncer de pulmão. Em um aspecto específico, o câncer é câncer do cérebro. Em um aspecto específico, o câncer é câncer do sangue (por exemplo, leucemia). Em um aspecto específico, o câncer é câncer de mama. Em um aspecto específico, o câncer é câncer colorretal.

[262] De acordo com o quinto aspecto da invenção, é proporcionado um composto de Fórmula 2 o qual é um duplo inibidor de LSD1 e MAO-B. O duplo inibidor de LSD1 / MAO-B conforme identificado pelo método desta modalidade pode ser usado para preparar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz do referido duplo inibidor de LSD1 / MAO-B de Fórmula 2, ou de um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser administrada a um indivíduo que necessite de semelhante tratamento. De acordo com esta modalidade, a quantidade terapêuticamente eficaz é uma quantidade suficiente para inibir MAO-B e LSD1.

[263] Portanto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmula 1 ou 2 que é um duplo inibidor de LSD1 e MAO-B. Preferencialmente, os duplo inibidores de LSD1 / MAO-B têm valores de K_i para LSD1 e MAO-B que são no mínimo 2 vezes menores do que o valor de K_i para MAO-A. Em um aspecto desta modalidade, os valores de K_i para LSD1 e MAO-B são no mínimo 5 vezes menores do que o valor de K_i para MAO-A. Em um aspecto desta modalidade, os valores de K_i para LSD1 e MAO-B são no mínimo 10 vezes menores

do que o valor de K_i para MAO-A.

[264] Estudos recentes têm envolvido LSD1 em infecção e reativação virais. Em particular foi demonstrado que os inibidores farmacológicos de LSD1 como parnato e nocaute por siRNA de LSD1 causaram redução da infectividade viral e redução da reativação depois de latência (Liang *et al.* (2009) *Nat. Med.* 15:1312-1317). Portanto acredita-se que os compostos da invenção podem ser usados para tratamento ou prevenção de infecção viral. Além dos mais, acredita-se que os compostos da invenção podem tratar ou prevenir reativação viral depois de latência.

[265] Portanto, em uma modalidade, a invenção proporciona um método para tratar ou prevenir uma infecção viral, o método compreendendo a administração a um indivíduo (preferencialmente um humano) de um composto de Fórmula 1 conforme definido acima em qualquer um dos aspectos e das modalidades da invenção ou de um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo. Por conseguinte, a invenção também proporciona um composto de Fórmula 1 conforme definido acima em qualquer um dos aspectos e das modalidades da invenção ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo para aplicação no tratamento ou na prevenção de uma infecção viral. Em uma modalidade preferencial, a infecção viral é uma infecção por herpesvírus. Em uma modalidade ainda mais preferencial, a infecção por herpesvírus é causada por e/ou associada com um herpesvírus escolhido a partir de HSV-1, HSV-2, e vírus Epstein-Barr. Em um aspecto desta modalidade, a infecção viral é causada por e/ou associada com HIV.

[266] Em uma modalidade, a invenção proporciona um método para tratar ou prevenir reativação viral depois de latência, o método compreendendo a administração a um indivíduo (preferencialmente um humano) de um composto de Fórmula 1 conforme definido acima

em qualquer um dos aspectos e das modalidades da invenção ou de um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo. Por conseguinte, a invenção também proporciona um composto de Fórmula 1 conforme definido acima em qualquer um dos aspectos e das modalidades da invenção ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos para aplicação no tratamento ou na prevenção de reativação viral depois de latência. Em uma modalidade preferencial, o vírus que está reativante é um herpesvírus. Em uma modalidade ainda mais preferencial, o herpesvírus que está reativante é escolhido a partir de HSV-1, HSV-2, e vírus Epstein-Barr. Em um aspecto desta modalidade, o vírus que está reativante é HIV.

[267] Os compostos da invenção de Fórmula 1 ou 2 não incluem qualquer um de:

[268] N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina (correspondente ao Reg. CAS No. 802594-05-4);

[269] 10,11-di-hidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina (correspondente ao Reg. CAS No. 749796-68-7); e

[270] trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclo-hexanamina (correspondente ao Reg. CAS no. 32751-99-8).

[271] Em uma modalidade específica adicional, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula 1:

[272] (A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

[273] 1

[274] ou um enantiômero, um diastereômero, ou uma mistura dos mesmos, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[275] Também é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo qualquer uma das entidades supracitadas e um veículo farmacologicamente aceitável. A invenção adicionalmente se refere

ao composto de Fórmula 1 ou a um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo para aplicação no tratamento ou na prevenção de câncer. Além disso, a invenção se refere a um método de tratar ou prevenir câncer, o método compreendendo a administração, a um paciente (preferencialmente um humano) que necessite de semelhante tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de Fórmula 1 ou de um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica compreendendo qualquer uma das entidades supracitadas e um veículo farmacêuticamente aceitável. O câncer pode ser, por exemplo, câncer de próstata, câncer testicular, câncer do cérebro, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de pele, ou câncer do sangue.

[276] Para esta modalidade específica, as definições e as definições preferenciais dos grupos compreendidos na Fórmula 1 serão explicadas a seguir.

[277] é heteroarila ou arila.

[278] Deve ser entendido que os termos "heteroarila" e "arila" não se referem necessariamente a grupos monovalentes. Por conseguinte, se X for diferente de 0, então a porção (A) é ligada de modo covalente à porção (B) e a X porções (A'), conforme indicado na Fórmula 1.

[279] Em um aspecto preferencial desta modalidade específica, (A) é arila (tais como, por exemplo, fenila, naftila, ou antracenila) ou, mais preferencialmente, (A) é fenila ou naftila ou, ainda mais preferencialmente, (A) é fenila.

[280] Em um aspecto adicionalmente preferencial desta modalidade específica, (A) é heteroarila (tais como, por exemplo, tiofenila (isto é, tienila), benzo[b]tienila, nafto[2,3-b]tienila, tiantrenila, furila, isobenzofuranila, chromenila, xantenila, fenoxantiinila, pirrolila, imidazoli-la, pirazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolizinila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, indazolila, purinila, 4H-quinolizinila, iso-

quinolila, quinolila, ftalzinila, naftiridinila, quinozalinila, cinnolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acrinidinila, perimidinila, fenantrolinila, fenazinila, isotiazolila, fenotiazinila, isoxazolila, furazanila, fenoxazinila, isocoumarin, pirido[l,2-a]pirimidin-4-ona, pirazolo[l,5-a]pirimidinila, 1,2-benzoisoxazol-3-il, benzimidazolila, 2-oxindolila, ou 2 oxobenzimidazolila) ou, mais preferencialmente, (A) é escolhido a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila.

[281] Cada (A'), caso presente, é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada um dos grupos (A') supracitados é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila. Deve ser entendido que, se (A') for substituído por 0 substituintes, o grupo (A') respectivo é não substituído (isto é, substituído por hidrogênio).

[282] Preferencialmente, cada (A'), caso presente, é escolhido de modo independente a partir de arila, arilalquila, arilóxi e arilalcóxi, mais preferencialmente a partir de arila e arilalcóxi, em que o referido arila, o referido arilalquila, o referido arilóxi ou o referido arilalcóxi é substituído por 0, 1, 2 ou 3 (preferencialmente, 0, 1, ou 2; mais preferencialmente, 0 ou 1) substituintes. Os referidos substituintes são cada um escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila. Preferencialmente, os referidos substituintes são cada um escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, alquila, alcóxi, ciano, sulfonila, e sulfinila. Mais preferencialmente, os referidos substituintes são cada um escolhidos de modo independente a partir de halo e haloalquila.

[283] Mais preferencialmente, cada (A'), caso presente, é esco-

lhido de modo independente a partir de fenila, benzilóxi, e fenetilóxi, em que o referido fenila, o referido benzilóxi ou o referido fenetilóxi é substituído por 0, 1, 2 ou 3 (preferencialmente, 0, 1, ou 2; mais preferencialmente, 0 ou 1) substituintes. Os referidos substituintes são cada escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroari-la, ciano, sulfonila, e sulfinila. Preferencialmente, os referidos substituintes são cada escolhidos de modo independente a partir de halo, haloalquila, alquila, alcóxi, ciano, sulfonila, e sulfinila. Mais preferencialmente, os referidos substituintes são cada escolhidos de modo independente a partir de halo e haloalquila.

[284] X é 0, 1, 2, ou 3. Deve ser entendido que, se X for 0, o grupo (A) não é ligado a qualquer grupo (A') mas ao invés a hidrogênio.

[285] Em um aspecto preferencial desta modalidade específica, X é 1, 2, ou 3 ou, mais preferencialmente, X é 1 ou 2 ou, ainda mais preferencialmente, X é 1.

[286] Em um aspecto adicionalmente preferencial desta modalidade específica, X é 0 ou 1 ou, mais preferencialmente, X é 0.

[287] Se X for 1 e (A) for fenila, então (A') preferencialmente esta na posição meta ou na posição pára (mais preferencialmente, na posição pára) com respeito ao anel de ciclopropila (B).

[288] é um anel de ciclopropila. As porções (A) e (Z) são ligadas de modo covalente a diferentes átomos de carbono do anel de ciclopropila (B). Preferencialmente, (A) e (Z) estão na orientação trans com respeito ao anel de ciclopropila (B).

[289] (Z) é $-\text{NH}-$, isto é, um grupo $-\text{N}(-\text{H})-$.

[290] (L) é escolhido a partir de uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[291] Preferencialmente, (L) é escolhido a partir de uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Mais preferencialmente, (L)

é uma ligação simples ou $-\text{CH}_2-$. Ainda mais preferencialmente, (L) é uma ligação simples. Em uma modalidade adicionalmente preferencial, (L) é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[292] é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila; preferencialmente, (D) é cicloalquila (a qual é preferencialmente escolhida a partir de ciclopentila, ciclo-hexila, e cicloheptila) ou benzocicloalquila (a qual é preferencialmente escolhida a partir de indila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila, e benzocicloheptila, e mais preferencialmente escolhida a partir de indila e 1,2,3,4-tetra-hidronaftila). O referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila (ou, por conseguinte, a referida cicloalquila) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos de modo independente a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquil})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquila})$, alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi, preferencialmente a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquila})$, e $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquil})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquila})$.

[293] Deve ser entendido que, se o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila (ou, por conseguinte, a referida cicloalquila) tem 0 substituintes, então o respectivo grupo é não substituído (isto é, substituído por hidrogênio).

[294] Em um aspecto preferencial desta modalidade específica, o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila (ou, por conseguinte, a referida cicloalquila) é não substituído.

[295] Em um aspecto adicionalmente preferencial desta modalidade específica, o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila (ou, por conseguinte, a referida cicloalquila) tem 1, 2, ou 3 substituintes, mais preferencialmente 1 ou 2 substituintes, e ainda mais preferencialmente 1 substituinte, em que os referidos substituintes são escolhidos de modo independente a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquil})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{alquila})$, alquila, halo, amido, ciano,

alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi, preferencialmente a partir de $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, e $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})(C_1-C_6 \text{ alquila})$.

[296] A presente invenção também engloba todas as combinações dos aspectos preferenciais alternativos acima. Por conseguinte, em um aspecto: (A) é arila ou, mais preferencialmente, (A) é fenila ou naftila ou, ainda mais preferencialmente, (A) é fenila; X é 1, 2, ou 3 ou, mais preferencialmente, X é 1 ou 2 ou, ainda mais preferencialmente, X é 1; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é não substituído. Em outro aspecto: (A) é arila ou, mais preferencialmente, (A) é fenila ou naftila ou, ainda mais preferencialmente, (A) é fenila; X é 1, 2, ou 3 ou, mais preferencialmente, X é 1 ou 2 ou, ainda mais preferencialmente, X é 1; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila tem 1, 2, ou 3 substituintes, mais preferencialmente 1 ou 2 substituintes, e ainda mais preferencialmente 1 substituinte, em que os referidos substituintes são escolhidos de modo independente a partir de $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})(C_1-C_6 \text{ alquila})$, alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi, preferencialmente a partir de $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ alquila})$, e $-N(C_1-C_6 \text{ alquil})(C_1-C_6 \text{ alquila})$. Em outro aspecto: (A) é arila ou, mais preferencialmente, (A) é fenila ou naftila ou, ainda mais preferencialmente, (A) é fenila; X é 0 ou 1 ou, mais preferencialmente, X é 0; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é não substituído. Em outro aspecto: (A) é arila ou, mais preferencialmente, (A) é fenila ou naftila ou, ainda mais preferencialmente, (A) é fenila; X é 0 ou 1 ou, mais preferencialmente, X é 0; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila tem 1, 2, ou 3 substituin-

tes, mais preferencialmente 1 ou 2 substituintes, e ainda mais preferencialmente 1 substituinte, em que os referidos substituintes são escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi, preferencialmente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), e -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila). Em outro aspecto: (A) é heteroarila ou, mais preferencialmente, (A) é escolhido a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila; X é 1, 2, ou 3 ou, mais preferencialmente, X é 1 ou 2 ou, ainda mais preferencialmente, X é 1; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é não substituído. Em outro aspecto: (A) é heteroarila ou, mais preferencialmente, (A) é escolhido a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila; X é 1, 2, ou 3 ou, mais preferencialmente, X é 1 ou 2 ou, ainda mais preferencialmente, X é 1; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila tem 1, 2, ou 3 substituintes, mais preferencialmente 1 ou 2 substituintes, e ainda mais preferencialmente 1 substituinte, em que os referidos substituintes são escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi, preferencialmente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), e -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila). Em outro aspecto: (A) é heteroarila ou, mais preferencialmente, (A) é escolhido a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila; X é 0 ou 1 ou, mais preferencialmente, X é 0; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o referido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila é não substituído. Em outro aspecto: (A) é heteroarila ou, mais preferencialmente, (A) é escolhido a partir de piridila, pirimidinila, e tiofenila; X é 0 ou 1 ou, mais preferencialmente, X é 0; e (D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o refe-

rido grupo carbocíclico alifático ou a referida benzocicloalquila tem 1, 2, ou 3 substituintes, mais preferencialmente 1 ou 2 substituintes, e ainda mais preferencialmente 1 substituinte, em que os referidos substituintes são escolhidos de modo independente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi, preferencialmente a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), e -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila).

[297] Os compostos que se seguem são excluídos nesta modalidade específica: N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina; 10,11-dihidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina; e trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclo-hexanamina.

Definições

[298] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "alquila" se refere a um hidrocarboneto acíclico (isto é, um grupo consistindo de átomos de carbono e átomos de hidrogênio) alifático (isto é, não-aromático) saturado, incluindo grupos de cadeia reta e/ou de cadeia ramificada, tendo a partir de 1 até 20 átomos de carbono (sempre que aparecer aqui, neste requerimento de patente, uma faixa numérica tal como "1 a 20" se refere a cada inteiro na faixa dada; por exemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que o grupo alquila pode consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.* até e inclusive 20 átomos de carbono), e não compreendendo nem ligações duplas carbono a carbono nem ligações triplas carbono a carbono. Preferencialmente, a "alquila" tem de 1 a 10 átomos de carbono. Mais preferencialmente, a "alquila" tem de 1 a 6 átomos de carbono, e ainda mais preferencialmente 1 a 4 átomos de carbono.

[299] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "alquenila" se refere a um hidrocarboneto acíclico alifático insaturado incluindo grupos de cadeia reta e/ou de cadeia ramificada, compreendendo no mínimo uma ligação dupla carbono a carbono, e

não compreendendo ligações triplas carbono a carbono. Em uma definição mais específica, o grupo alquenila é adicionalmente definido como tendo 2 a 20 átomos de carbono. Em outra definição mais específica, é uma alquenila tendo 2 a 10 átomos de carbono. Em ainda outra definição mais específica, é uma alquenila tendo 2 a 6 átomos de carbono, e em ainda outra definição mais específica, é uma alquenila tendo 2 a 4 átomos de carbono.

[300] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "alquinila" se refere a um hidrocarboneto acíclico alifático insaturado incluindo grupos de cadeia reta e/ou de cadeia ramificada, compreendendo no mínimo uma ligação tripla carbono a carbono e opcionalmente compreendendo uma ou mais ligações duplas carbono a carbono. Em uma definição mais específica, o grupo alquinila é adicionalmente definido como tendo 2 a 20 átomos de carbono. Em outra definição mais específica, é uma alquinila tendo 2 a 10 átomos de carbono. Em ainda outra definição mais específica, é uma alquinila tendo 2 a 6 átomos de carbono, e em ainda outra definição mais específica, é uma alquinila tendo 2 a 4 átomos de carbono.

[301] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "halo" se refere a cloro, fluoro, bromo, e iodo.

[302] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hidro" se refere a um átomo de hidrogênio (grupo -H).

[303] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "alcóxi" se refere a um grupo -O-alquila, em que "alquila" tem o significado proporcionado acima.

[304] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "haloalquila" se refere a um grupo alquila substituído por 1 a 6 grupos halo. Em uma modalidade específica, haloalquila é um grupo -CX₃ em que X é um grupo halo. Os grupos halo podem ser selecionados de modo independente. Em uma modalidade mais específica,

haloalquila é um grupo $-CF_3$.

[305] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "haloalcóxi" se refere a um grupo alcóxi substituído por 1 a 6 grupos halo. Em uma modalidade específica, haloalquila é um grupo $-OCX_3$ em que X é um grupo halo. Os grupos halo podem ser selecionados de modo independente. Preferencialmente o halo é fluoro.

[306] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "cicloalcóxi" se refere a um grupo $-O$ -cicloalquila, em que o grupo cicloalquila é conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente.

[307] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "arilóxi" se refere a um grupo $-O$ -arila, em que o grupo arila é conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente.

[308] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "heteroarilóxi" se refere a um grupo $-O$ -heteroarila, em que o grupo heteroarila é conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente.

[309] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "mercapto" se refere a um grupo $-SH$.

[310] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "alquiltio" se refere a um grupo $-S$ -alquila, em que o grupo alquila é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[311] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "cicloalquiltio" se refere a um grupo $-S$ -cicloalquila, em que o grupo cicloalquila é conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente.

[312] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "ariltio" se refere a um grupo $-S$ -arila, em que o grupo arila é conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente.

[313] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o

termo "heteroariltio" se refere a um grupo -S-heteroarila, em que o grupo heteroarila é conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente.

[314] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "carbonila" se refere a um grupo $-C(=O)R$ ", em que R" é conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente.

[315] A menos que especificado de modo diverso, R" é selecionado entre o grupo consistindo de hidro, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila (ligado através de um átomo de carbono do anel) e heterociclila (ligado através de um átomo de carbono do anel), em que os referidos hidro, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclila são conforme definido aqui, neste requerimento de patente.

[316] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo grupo "aldeído" se refere a um grupo carbonila conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, em que R" é hidro.

[317] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "amido" se refere a um grupo $-C(=O)NH_2$.

[318] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo grupo "ciclocetona" se refere a um grupo cicloalquila conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente, em que um dos átomos de carbono os quais formam o anel tem um " $=O$ " ligado a este, isto é, um dos átomos de carbono do anel do grupo cicloalquila é um grupo $-C(=O)-$.

[319] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "tiocarbonila" se refere a um grupo $-C(=S)R$ ", em que R" é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[320] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "O-carbóxi" se refere a um grupo $-OC(=O)R$ ", em que R" é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[321] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o

termo "C-carbóxi" se refere a um grupo $-C(=O)OR$ ", em que R" é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[322] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "éster" se refere a um grupo C-carbóxi conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, ou uma molécula compreendendo o referido grupo, em que R" é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, e R" não é hidro.

[323] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sal de C-carbóxi" se refere a um grupo $-C(=O)O^-M^+$ ou uma molécula compreendendo o referido grupo, em que M^+ é selecionado entre o grupo consistindo de lítio, sódio, magnésio, cálcio, potássio, bário, ferro, zinco e amônio quaternário, e adicionalmente em que o " + " em M^+ não reflete o número real de cargas positivas o qual depende do íon respectivo.

[324] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "acetila" se refere a um grupo $-C(=O)CH_3$.

[325] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "carboxialquila" se refere a um grupo $-(CH_2)_rC(=O)OR$ ", em que r é 1 a 6 e R" é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[326] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sal de carboxialquila " se refere a um grupo $-(CH_2)_rC(=O)O^-M^+$ ou uma molécula compreendendo o referido grupo, em que r é 1 a 6 e M^+ é selecionado entre o grupo consistindo de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, bário, ferro, zinco e amônio quaternário, e adicionalmente em que o " + " em M^+ não reflete o número real de cargas positivas o qual depende do íon respectivo.

[327] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "ácido carboxílico" se refere a um grupo C-carbóxi conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, em que R" é hidro.

[328] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "ciano" se refere a um grupo $-C\equiv N$.

[329] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "cianato" se refere a um grupo $-OCN$.

[330] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "isocianato" se refere a um grupo $-NCO$.

[331] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "tiocianato" se refere a um grupo $-SCN$.

[332] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "isotiocianato" se refere a um grupo $-NCS$.

[333] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sulfinila" se refere a um grupo $-S(=O)R$, R é uma C_1-C_6 alquila.

[334] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sulfonila" se refere a um grupo $-S(=O)_2R$, R é uma C_1-C_6 alquila.

[335] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sulfonamido" se refere a um grupo $-S(=O)_2NR_{17}R_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente.

[336] A menos que especificado de modo diverso, R_{17} e R_{18} são escolhidos de modo independente a partir de hidro, alquila, arila, carbociclila, heterociclila, $-(CH_2)$ arila, $-(CH_2)$ carbociclila, e $-(CH_2)$ heterociclila, em que hidro, alquila, arila, carbociclila e heterociclila são conforme definido aqui, neste requerimento de patente, e adicionalmente em que os referidos alquila, arila, carbociclila, heterociclila, $-(CH_2)$ arila, $-(CH_2)$ carbociclila, e $-(CH_2)$ heterociclila podem ser opcionalmente substituídos. Em um aspecto das modalidades proporcionadas aqui, neste requerimento de patente, os referidos grupos a partir dos quais R_{17} e R_{18} são escolhidos são não substituídos.

[337] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "trihalometanossulfonamido" se refere a um grupo $-N(R_{17})S(=O)_2CX_3$, em que X é um grupo halo conforme definido acima

aqui, neste requerimento de patente, e R_{17} é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[338] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "O-carbamila" se refere a um grupo $-OC(=O)NR_{17}R_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[339] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "N-carbamila" se refere a um grupo $-N(R_{17})C(=O)OR_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[340] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "O-tiocarbamila" se refere a um grupo $-OC(=S)NR_{17}R_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[341] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "N-tiocarbamila" se refere a um grupo $-N(R_{17})C(=S)OR_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[342] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "amino" se refere a um grupo $-NH_2$.

[343] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "alquilamino" se refere a um grupo $-NR_{23}R_{24}$, em que R_{23} e R_{24} são escolhidos de modo independente a partir de $-H$, C_{1-8} alquila (isto é, uma alquila tendo 1 a 8 átomos de carbono), e fenila.

[344] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "C-amido" se refere a um grupo $-C(=O)NR_{17}R_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[345] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "N-amido" se refere a um grupo $-N(R_{17})C(=O)R_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[346] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "nitro" se refere a um grupo -NO_2 .

[347] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "amônio quaternário" se refere a um grupo $\text{-NR}_{20}\text{R}_{21}\text{R}_{22}$, em que R_{20} , R_{21} , e R_{22} são selecionados de modo independente a partir do grupo consistindo de hidrógeno e C_{1-6} alquila.

[348] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "metilenodióxi" se refere a um grupo $\text{-OCH}_2\text{O-}$, em que os dois átomos de oxigênio são ligados a átomos de carbono do anel adjacente.

[349] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "etilenodióxi" se refere a um grupo $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, em que os dois átomos de oxigênio são ligados a átomos de carbono do anel adjacente.

[350] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "grupo carbocíclico alifático" (ou, likewise, "grupo carbociclo alifático", "carbociclo alifático", "carbocíclico alifático" ou "carbociclila alifática") se refere a um radical de um anel de hidrocarboneto alifático (isto é, não-aromático) (isto é, um anel de hidrocarboneto monocíclico) ou de um sistema de anéis de hidrocarboneto alifático (isto é, não-aromático) tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos (isto é, anéis os quais compartilham um par adjacente de átomos de carbono do anel), em que o referido anel de hidrocarboneto monocíclico tem 3 a 8 átomos de carbono e preferencialmente é saturado, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o referido sistema de anéis de hidrocarboneto tem de modo independente 3 a 8 átomos de carbono e preferencialmente é saturado. Por conseguinte, grupos carbocíclicos alifáticos não englobam arilas conforme definido abaixo aqui, neste requerimento de patente. Exemplos, sem limitação, de grupos carbocíclicos alifáticos são cicloalquilas (tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ou cicloheptila) e cicloalquenilas (tais como cicloheptatrienila, ciclopenteni-la, ou ciclo-hexadienila) bem como grupos como indano.

[351] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "cicloalquila" se refere a um grupo hidrocarboneto cíclico saturado alifático o qual não compreende qualquer ligação dupla carbono a carbono ou qualquer ligação tripla carbono a carbono. Preferencialmente, a cicloalquila tem 3 a 7 átomos de carbono. Exemplos não-limitantes de grupos cicloalquila são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ou cicloheptila. Grupamentos cicloalquila particularmente preferenciais são ciclopentila ou ciclo-hexila.

[352] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "cicloalquenila" se refere a um grupo hidrocarboneto cíclico insaturado alifático o qual compreende no mínimo uma ligação dupla carbono a carbono e não compreende qualquer ligação tripla carbono a carbono. Preferencialmente, a cicloalquenila tem 3 a 7 átomos de carbono. Exemplos não-limitantes de grupos cicloalquenila são ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila, ou cicloheptenila.

[353] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "benzocicloalquila" se refere a um cicloalquila conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, cuja cicloalquila é fundida a um anel de fenila (isto é, partilha dois átomos de carbono do anel adjacente com um anel de fenila). Exemplos não-limitantes de benzocicloalquilas são indila (isto é, 2,3-di-hidro-1H-indenila ou benzociclopentila), 1,2,3,4-tetra-hidronaftila (isto é, tetralinila ou benzociclohexila), ou benzocicloheptila. Exemplos preferenciais de benzocicloalquilas são indila ou 1,2,3,4-tetra-hidronaftila. É preferencial que a benzocicloalquila seja anexada ao restante da molécula através de sua porção cicloalquila (e não através de sua porção anel de fenila).

[354] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "heterociclila" ou "heterocíclico" se refere a anel ou sistema de anéis tendo a partir de 1 anel ou 2 a 4 anéis fundidos (preferencial-

mente um anel monocíclico conhecido saturado ou parcialmente saturado de 3 a 7 membros, ou um sistema de anéis bicíclico conhecido de 7 a 10 membros) o qual consiste de átomos de carbono e a partir de um até quatro heteroátomos selecionados de modo independente a partir do grupo consistindo de O, N, e S, em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado (incluindo por exemplo, qualquer grupo bicíclico no qual qualquer um dos anéis heterocíclicos definidos acima é fundido a um anel benzeno). Exemplos não-limitantes de grupos heterocíclicos saturados ou parcialmente saturados incluem grupos tetra-hidrofuranila, piranila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, imidazolidinila, imidazolinila, indolinila, isoindolinila, quinuclidinila, morfolinila, isocromanila, cromanila, pirazolidinila, pirazolinila, tetronoíla e tetramoíla. Exemplo de "heterociclilas" ou anéis "heterocíclicos" também incluem, mas não estão limitados a, morfolino, piperidila, piperazinila, pirrolidinila, tiomorfolino, homopiperazinila, imidazolila, imidazolidinila, pirazolidinila, dioxanila e dioxolanila. "Heterociclila" pode incluir heteroarilas quando o sistema de pi-elétrons de uma heterociclila é completamente conjugado.

[355] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "arila" se refere a um radical de um anel de hidrocarboneto (isto é, um anel de hidrocarboneto monocíclico) ou de um sistema de anéis de hidrocarboneto tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos, em que o referido anel de hidrocarboneto monocíclico tem 5 ou 6 átomos de carbono e é aromático, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o referido sistema de anéis de hidrocarboneto é aromático e tem de modo independente 5 ou 6 átomos de carbono. Exemplos, sem limitação, de grupos arila são fenila, naftalenila (isto é, naftila) e antra-cenila. Uma arila particularmente preferencial é fenila.

[356] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o

termo "arilóxi" se refere a um -O-arila, em que "arila" é conforme definido acima.

[357] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "heteroarila" se refere a um radical de um anel (isto é, um anel monocíclico) ou de um sistema de anéis tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos, em que o referido anel monocíclico tem 5 ou 6 membros e é aromático, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o referido sistema de anéis tem de modo independente 5 ou 6 membros e no mínimo um dos referidos anéis formando o referido sistema de anéis é aromático, em que cada um dos referidos membros (isto é, átomos do anel) é selecionado de modo independente a partir de C, CH, N, O, S, e no mínimo um dos membros de cada anel é N, O, ou S. Exemplos não-limitantes de grupos heteroarila incluem tienila (tiofenila), benzo[b]tienila, nafto[2,3-b]tienila, tiantrenila, furila (furanila), isobenzofuranila, cromenila, xantenila, fenoxantiinila, pirrolila, incluindo sem limitação 2H-pirrolila, imidazolila, pirazolila, piridila (piridinila), incluindo sem limitação 2-piridila, 3-piridila, e 4-piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolizinila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, indazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, ftalzinila, naftiridinila, quinozalinila, cinnolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acrindinila, perimidinila, fenantrolinila, fenazinila, isotiazolila, fenotiazinila, isoxazolila, furazanila, fenoxazinila, isocoumarin, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, pirazolo[1,5-a]pirimidinila, incluindo sem limitação pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il, 1,2-benzoisoxazol-3-il, benzimidazolila, 2-oxindolila e 2-oxobenzimidazolila. Quando o grupo heteroarila contém um átomo do anel de nitrogênio, o referido átomo do anel de nitrogênio pode estar sob a forma de um N-óxido, por exemplo, um N-óxido de piridila, N-óxido de pirazinila e N-óxido de pirimidinila. Grupamentos heteroarila preferenciais são totalmente aromáticos e incluem, mas não estão limitados a piridila, tienila, e pirimidinila.

[358] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "arilalquila" se refere a qualquer um dos grupos C_{1-10} alquila substituídos por qualquer um dos grupos arila mencionados acima conforme definido acima. Exemplos não-limitantes de grupo arilalquila incluem benzila, fenetila, e naftilmetila.

[359] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "arilalquenila" se refere a um grupo C_{2-10} alquenila substituído por um grupo C_{6-14} arila (um grupo arila tendo 6 a 14 átomos de carbono), conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[360] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "arilalquinila" se refere a um grupo C_{2-10} alquinila substituído por um grupo C_{6-14} arila (um grupo arila tendo 6 a 14 átomos de carbono), conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[361] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "arilalcóxi" se refere a qualquer um dos grupos C_{1-10} alcóxi substituídos por qualquer um dos grupos arila conforme definido aqui, neste requerimento de patente. Exemplos de grupos arilalcóxi incluem benzi-lóxi e fenetilóxi.

[362] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "arilóxi" se refere a oxigênio substituído por qualquer um dos grupos arila definidos acima.

[363] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "ariltio" se refere a um grupo -S-arila, em que o grupo arila é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[364] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "heteroariltio" se refere a um grupo -S-heteroarila, em que o grupo heteroarila é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[365] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "haloarila" se refere a um grupo arila o qual é substituído por 1 a

6 grupos halo, em que o grupo arila e os grupos halo são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, e adicionalmente em que os grupos halo são selecionados de modo independente.

[366] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "acilamino" se refere a um grupo $-N(R_{17})C(=O)R_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[367] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "acilóxi" se refere a um grupo $-O-C(=O)R_{17}$, em que R_{17} é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[368] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "heteroarilóxi" se refere a um grupo $-O$ -heteroarila, em que o grupo heteroarila é conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[369] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "heteroarilalcóxi" se refere a um grupo C_{1-10} alcóxi, conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente, substituído por um grupo heteroarila, conforme definido acima aqui, neste requerimento de patente.

[370] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "prevenir um aumento em um sintoma" se refere tanto a não deixar um sintoma aumentar ou piorar, bem como reduzir a taxa de aumento no sintoma. Por exemplo, um sintoma pode ser medido como a quantidade de marcador de doença particular, isto é, uma proteína (por exemplo, biomarcador de câncer). Em outro exemplo o sintoma pode ser declínio cognitivo. Prevenir um aumento, de acordo com a definição proporcionada aqui, neste requerimento de patente, significa que a quantidade de sintoma (por exemplo, proteína ou declínio cognitivo) não aumenta ou que a taxa na qual aumenta é reduzida.

[371] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "tratar uma doença ou um distúrbio" se refere a uma desacele-

ração ou uma reversão do progresso da doença. Tratar uma doença ou um distúrbio inclui tratar um sintoma e/ou reduzir os sintomas da doença.

[372] "Tratamento de um distúrbio ou de uma doença" significa que um distúrbio ou uma doença é suspeito ou foi diagnosticado em um paciente / sujeito. Um paciente / sujeito suspeito de sofrer de um distúrbio ou de uma doença tipicamente apresenta sintomas clínicos e/ou patológicos específicos os quais uma pessoa versada pode facilmente atribuir a uma condição patológica específica (isto é, diagnosticar um distúrbio ou uma doença).

[373] "Tratamento de um distúrbio ou de uma doença" pode levar, por exemplo, a uma interrupção na progressão do distúrbio ou da doença (por exemplo, nenhuma deterioração dos sintomas) ou um atraso na progressão do distúrbio ou da doença (no caso da interrupção na progressão ser de uma natureza transitória somente). O "tratamento de um distúrbio ou de uma doença" também pode levar a uma resposta parcial (por exemplo, melhora de sintomas) ou resposta completa (por exemplo, desaparecimento de sintomas) do sujeito / paciente sofrendo do distúrbio ou da doença. "Melhora" de um distúrbio ou de uma doença pode levar, por exemplo, a uma interrupção na progressão do distúrbio ou da doença ou a um atraso na progressão do distúrbio ou da doença. Uma resposta parcial ou completa semelhante pode ser seguida por uma recaída. Deve ser entendido que um sujeito / paciente pode experimentar uma ampla gama de respostas a um tratamento (por exemplo, as respostas exemplares conforme descrito acima aqui, neste requerimento de patente).

[374] O tratamento de um distúrbio ou de uma doença pode compreender, entre outros, tratamento curativo (preferencialmente levando a uma resposta completa e eventualmente a cura do distúrbio ou da doença) e tratamento paliativo (incluindo alívio sintomático).

[375] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "prevenir uma doença ou um distúrbio" se refere a uma desaceleração da doença ou do início da doença ou dos sintomas da mesma. Prevenir uma doença ou um distúrbio pode incluir interromper o início da doença ou dos sintomas da mesma.

[376] Por exemplo, um paciente / sujeito suspeito de ser propenso a sofrer de um distúrbio ou uma doença conforme definido aqui, neste requerimento de patente, pode, em particular, se beneficiar de uma prevenção do distúrbio ou da doença. O sujeito / paciente pode ter uma suscetibilidade ou predisposição para um distúrbio ou uma doença, incluindo mas não limitada a predisposição hereditária. Uma predisposição semelhante pode ser determinada por ensaios de rotina, usando, por exemplo, marcadores genéticos ou indicadores fenotípicos. Deve ser entendido que um distúrbio ou uma doença a ser prevenido de acordo com a presente invenção não foi diagnosticado ou não pode ser diagnosticado no paciente / sujeito (por exemplo, o paciente / sujeito não apresenta quaisquer sintomas clínicos ou patológicos). Portanto, o termo "prevenção" compreende a aplicação dos compostos da presente invenção antes de quaisquer sintomas clínicos e/ou patológicos serem diagnosticados ou determinados ou poderem ser diagnosticados ou determinados pelo médico assistente.

[377] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "forma de unidade de dosagem" se refere a um unidade fisicamente distinta, tal como uma cápsula ou um comprimido adequado como uma dosagem unitária para um paciente humano. Cada unidade contém uma quantidade predeterminada de um composto de Fórmula 1 ou 2, a qual se descobriu ou se acredita que produza o perfil farmacocinético desejado o qual produz o efeito terapêutico desejado. A unidade da dosagem é composta de um composto de Fórmula 1 em associação com no mínimo um veículo farmacologicamente aceitável,

sal, excipiente, ou combinação dos mesmos.

[378] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "dose" ou "dosagem" se refere à quantidade de ingrediente ativo que um indivíduo toma ou que é administrada a um indivíduo de uma vez. Por exemplo, uma dose de 40 mg de um composto de Fórmula 1 ou 2 se refere, no caso de um regime de dosagem de duas vezes ao dia, a uma situação em que o indivíduo toma 40 mg de um composto de Fórmula 1 ou 2 duas vezes ao dia, por exemplo, 40 mg de manhã e 40 mg de noite. A dose de 40 mg de um composto de Fórmula 1 ou 2 pode ser dividido em duas ou mais unidades de dosagem, por exemplo, duas unidades de dosagem de 20 mg de um composto de Fórmula 1 ou 2 em forma de comprimido ou duas unidades de dosagem de 20 mg de um composto de Fórmula 1 ou 2 em forma de cápsula.

[379] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, uma "pró-fármaco farmacologicamente aceitável" é um composto que pode ser convertido sob condições fisiológicas ou por solvólise ao composto especificado ou a um sal farmacologicamente aceitável de semelhante composto.

[380] A presente invenção também engloba profármacos farmacologicamente aceitáveis dos compostos descritos e definidos aqui, neste requerimento de patente, em particular profármacos dos compostos de Fórmula 1 ou 2. Os profármacos dos compostos de Fórmula 1 ou 2 são derivados os quais têm grupos cliváveis quimicamente ou metabolicamente e se tornam, por solvólise ou sob condições fisiológicas, os compostos da presente invenção os quais são farmacologicamente ativos in vivo. Profármacos de compostos de Fórmula 1 ou 2 de acordo com a presente invenção podem ser formadas em uma maneira convencional com um grupo funcional dos compostos tal como com um grupo amino, hidróxi ou carbóxi. A forma de derivado de pró-fármaco frequentemente oferece vantagens de solubilidade, compati-

lidade tecidual ou liberação retardada em um organismo de mamífero (vide, Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Profármacos incluem derivados de ácidos de conhecimento geral de uma pessoa versada na arte, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reação do composto acidífero de origem com um álcool adequado, ou amidas preparadas por reação do composto ácido de origem com uma amina adequada. Quando um composto empregado na presente invenção tem um grupo carboxila, um derivado éster preparado por reação do grupo carboxila com um álcool adequado ou um derivado amida preparado por reação do grupo carboxila com uma amina adequada é exemplificado como um pró-fármaco. Um derivado éster especialmente preferencial como um pró-fármaco é éster metílico, éster etílico, éster n-propílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster isobutílico, éster terc-butílico, éster morfolinoetílico, éster de N,N-dietilglicolamido ou éster α -acetoxietílico. Quando um composto empregado na presente invenção tem um grupo hidróxi, um derivado acilóxi preparado por reação do grupo hidróxi com um acil haleto adequado ou um anídrido ácido adequado é exemplificado como um pró-fármaco. Um derivado acilóxi especialmente preferencial como um pró-fármaco é $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{terc-Bu})$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{m-COONa-Ph})$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ ou $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Quando um composto empregado na presente invenção tem um grupo amino, um derivado amida preparado por reação do grupo amino com um haleto ácido adequado ou um anidrido misto adequado é exemplificado como um pró-fármaco. Um derivado amida especialmente preferencial como um pró-fármaco é $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ou $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$.

[381] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, um "metabólito farmacologicamente ativo" pretende significar um produto

farmacologicamente ativo produzido através do metabolismo no corpo a partir de um composto especificado ou sal do mesmo. Metabólitos de um composto podem ser identificados usando técnicas de rotina conhecidas na arte e suas atividades podem ser determinadas usando ensaios tais como aqueles descritos aqui, neste requerimento de patente.

[382] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, um "sal farmacologicamente aceitável" pretende significar um sal que conserva a eficácia biológica dos ácidos e bases livres do composto especificado e que não é indesejável biologicamente ou de modo diverso. Um composto para aplicação na invenção pode possuir um grupo funcional suficientemente acidífero, um grupo funcional suficientemente básico, ou ambos, e por conseguinte reagir com qualquer um de uma série de bases inorgânicas ou orgânicas, e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmacologicamente aceitável. Sais farmacologicamente aceitáveis exemplares incluem os sais preparados por reação dos compostos da presente invenção com um ácido mineral ou orgânico ou com uma base inorgânica, tais como sais incluindo sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, monohidrofosfatos, di-hidrofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4 -dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenossulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gama-hidroxitiratos, glicolatos, tartaratos, metano-sulfonatos, propanossulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, e mandelatos.

[383] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, um "veículo farmacologicamente aceitável" se refere a um não-API (API se

refere a Ingrediente Farmacêutico Ativo (N.T.: em inglês, *Active Pharmaceutical Ingredient*)) substâncias tais como desintegrantes, ligantes, enchimentos, e lubrificantes usados na formulação de produtos farmacêuticos. Geralmente são seguros para administração a humanos de acordo com padrões governamentais estabelecidos, incluindo aqueles promulgados pela agência de regulamentação de alimentos e fármacos dos Estados Unidos, FDA (*Food and Drug Administration*) e pela *European Medical Agency*.

[384] A presente invenção também engloba formas sólidas dos compostos de Fórmula 1 ou 2 em qualquer forma solvatada, incluindo por exemplo, solvatos com água, por exemplo, hidratos, ou com solventes orgânicos tais como, por exemplo, metanol, etanol ou acetonitrilo, isto é, como um metanolato, etanolato ou acetonitrilato, respectivamente; ou sob a forma de qualquer polimorfo.

[385] Conforme é entendido pelo técnico versado, quaisquer variáveis na lista de substituintes são repetitivas (nome diferente para o mesmo substituinte), genéricas para outros termos na lista, e/ou parcialmente se sobrepõem em conteúdo com outros termos. Nos compostos da invenção, o técnico versado reconhece que substituintes podem ser anexados ao restante da molécula através de uma série de posições e que as posições preferenciais são conforme ilustrado nos Exemplos.

[386] Adicionalmente, os compostos de Fórmula 1 ou 2 podem conter átomos de carbono assimétricos e portanto pode existir em formas racêmicas e opticamente ativas. Deste modo, isômeros óticos ou enantiômeros, racematos, tautômeros, e diastereômeros dos compostos de Fórmula 1 ou 2 também são englobados na presente invenção. Os métodos da presente invenção incluem a aplicação de todos os referidos isômeros e misturas dos mesmos. Métodos de separação de misturas enantioméricas e diastereoméricas são de conhecimento ge-

ral de uma pessoa versada na arte. Além dos mais, formas racêmicas podem ser resolvidas por métodos físicos, tais como, por exemplo, cristalização fracionária, separação ou cristalização de derivados diastereoméricos ou separação por cromatografia de coluna quiral. Os isômeros óticos individuais podem ser obtidos a partir dos racematos usando métodos convencionais, tais como, por exemplo, formação de sal com um ácido opticamente ativo seguida por cristalização. A presente invenção engloba qualquer forma racêmica isolada ou opticamente ativa de compostos descritos na Fórmula 1 ou 2, ou qualquer mistura dos mesmos. Em um aspecto, os compostos da invenção têm uma configuração trans em torno do anel de ciclopropila como em trans-fenilciclopropilamina. Em um aspecto, os compostos da invenção têm uma configuração cis em torno do anel de ciclopropila como em cis-fenilciclopropilamina. Em um aspecto preferencial, os compostos de Fórmula 1 ou 2 têm a configuração trans.

[387] Tipicamente, compostos de acordo com Formula 1 ou 2 podem ser eficazes em uma quantidade de a partir de cerca de 0,01 µg/kg até cerca de 100 mg/kg por dia com base no peso corporal total. O ingrediente ativo pode ser administrado de uma vez, ou pode ser dividido em uma série de doses menores a serem administradas em intervalos de tempo predeterminados. A unidade de dosagem adequada para cada administração pode ser, por exemplo, a partir de cerca de 1 µg até cerca de 2000 mg, preferencialmente a partir de cerca de 5 µg até cerca de 1000 mg.

[388] Deve ser entendido que as faixas de dosagens estipuladas acima são exemplares somente e não se pretende que limitem o âmbito desta invenção. A quantidade terapêuticamente eficaz para cada composto ativo pode variar com fatores incluindo mas não limitados à atividade do composto usado, a estabilidade do composto ativo no corpo do paciente, a gravidade das condições a serem aliviadas, o pe-

so total do paciente tratado, a via de administração, a facilidade de absorção, a distribuição, e a excreção do composto ativo pelo corpo, a idade e a sensibilidade do paciente a ser tratado, e semelhantes, conforme será evidente para um técnico versado. A quantidade da administração pode ser ajustada uma vez que os vários fatores se alteram com o tempo.

[389] Para liberação oral, os compostos ativos podem ser incorporados em uma formulação que inclui veículos farmacologicamente aceitáveis tais como ligantes (por exemplo, gelatina, celulose, goma tragacanto), excipientes (por exemplo, amido, lactose), lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, dióxido de silício), agentes desintegrantes (por exemplo, alginato, Primogel, e amido de milho), e agentes adoçantes ou aromatizantes (por exemplo, glicose, sacarose, sacarina, salicilato de metila, e hortelã-pimenta). A formulação pode ser liberada por via oral sob a forma de cápsulas de gelatina fechadas ou de tabletes comprimidos. Cápsulas e comprimidos podem ser preparados em quaisquer técnicas convencionais. As cápsulas e os comprimidos também podem ser revestidos com vários revestimentos conhecidos na arte para modificar os aromas, os sabores, as cores, e os formatos das cápsulas e dos comprimidos. Além disso, veículos líquidos tais como óleo graxo também podem ser incluídos em cápsulas.

[390] Formulações orais adequadas também podem estar sob a forma de suspensão, xarope, goma de mascar, hóstia, elixir, e semelhantes. Caso desejado, também podem ser incluídos agentes convencionais para modificar os aromas, os sabores, as cores, e os formatos das formas especiais. Além disso, para administração conveniente por tubo de alimentação enteral em pacientes incapazes de deglutir, os compostos ativos podem ser dissolvidos em um veículo de óleo vegetal lipofílico aceitável tal como azeite de oliva, óleo de milho e óleo de girassol.

[391] Os compostos ativos também podem ser administrados por via parenteral sob a forma de solução ou suspensão, ou em forma liofilizada capaz de conversão em uma forma de solução ou suspensão antes da aplicação. Em semelhantes formulações, podem ser usados diluentes ou veículos farmacologicamente aceitáveis tais como água esterilizada e tampão de salina fisiológica. Também podem ser incluídos outros solventes, tampões de pH, estabilizantes, agentes antibacterianos, tensoativos, e antioxidantes convencionais. Por exemplo, componentes úteis incluem cloreto de sódio, tampões de acetatos, citratos ou fosfatos, glicerina, dextrose, óleos fixos, metil parabenos, polietileno glicol, propileno glicol, bissulfato de sódio, álcool benzílico, ácido ascórbico, e semelhantes. As formulações parenterais podem ser armazenadas dentro de quaisquer recipientes convencionais tais como frascos e ampolas.

[392] As vias de administração tópica incluem aplicações nasais, bucais, mucosas, retais, ou vaginais. Para administração tópica, os compostos ativos podem ser formulados em loções, cremes, pomadas, géis, pós, pastas, sprays, suspensões, gotas e aerossóis. Portanto, um ou mais agentes espessantes, umectantes, e agentes estabilizantes podem ser incluídos nas formulações. Exemplos de semelhantes agentes incluem, mas não estão limitados a, polietileno glicol, sorbitol, goma xantano, petrolato, cera de abelha, ou óleo mineral, lanolina, esqualeno, e semelhantes. Uma forma especial de administração tópica é liberação por um emplastro transdérmico. Métodos para a preparação de emplastros transdérmicos são revelados, por exemplo, em Brown, *et al.* (1988) *Ann. Rev. Med.* 39:221-229 o qual é incorporado aqui, a este requerimento de patente, por meio de referência.

[393] Implantação subcutânea para liberação gradual dos compostos ativos também pode ser uma via de administração adequada. Isto acarreta procedimentos cirúrgicos para a implantação de um com-

posto ativo em qualquer formulação adequada dentro de um espaço subcutâneo, por exemplo, abaixo da parede abdominal anterior. Vide, por exemplo, Wilson *et al.* (1984) *J. Clin. Psych.* 45:242-247. Hidrogéis podem ser usados como um veículo par a liberação gradual dos compostos ativos. Os hidrogéis são conhecidos de modo geral na arte. Tipicamente eles são produzidos por reticulação de polímeros biocompatíveis de alto peso molecular dentro de uma rede, a qual se dilata em água formando um material como gel. Preferencialmente, os hidrogéis são biodegradáveis ou bioadsorvível. Para os fins desta invenção, podem ser úteis hidrogéis feitos de polietileno glicóis, colágeno, ou poli(glicolic-co-L-láctico ácido). Vide, por exemplo, Phillips *et al.* (1984) *J. Pharmaceut. Sci.*, 73: 1718-1720.

[394] Por conseguinte, os compostos de Fórmula 1 ou 2 ou as composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula 1 ou 2 e um veículo farmacêuticamente aceitável podem ser administrados a um sujeito por qualquer via de administração conveniente, quer sistemicamente / periféricamente ou no sítio da ação desejada, incluindo mas não limitada a uma ou mais de: oral (por exemplo, como um comprimido, cápsula, ou como uma solução ingerível), tópica (por exemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal, e sublingual), parenteral (por exemplo, usando técnicas de injeção ou técnicas de infusão, e incluindo, por exemplo, por injeção, por exemplo, subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnóide, ou intraesternal por, por exemplo, implante de um depósito, por exemplo, por via subcutânea ou por via intramuscular), pulmonar (por exemplo, por terapia de inalação ou insuflação usando, por exemplo, um aerosol, por exemplo, através da boca ou do nariz), gastrointestinal, intrauterina, intraocular, subcutânea, oftálmica (incluindo intravitreal ou intracame-

ral), retal, e vaginal.

[395] Os compostos ativos também podem ser conjugados, a um polímero de alto peso molecular não-peptídico, não- imunogênico e solúvel em água para formar um conjugado de polímero. Por exemplo, um composto ativo é encadeado de modo covalente a polietileno glicol para formar um conjugado. Tipicamente, um conjugado semelhante apresenta aprimorada solubilidade, estabilidade, e reduzida toxicidade e imunogenicidade. Portanto, quando administrado a um paciente, o composto ativo conjugado pode ter uma meia-vida mais longa no corpo, e apresenta melhor eficácia. Vide de modo geral, Burnham (1994) *Am. J. Hosp. Pharm.* 15:210-218. Proteínas PEGuiladas estão sendo atualmente usadas em terapias de reposição de proteína e para outras aplicações terapêuticas. Por exemplo, interferon PEGuilado (PEG-INTRON A®) é usado clinicamente para tratar Hepatite B. Adenosina desaminase PEGuilada (ADAGEN®) está sendo usada para tratar várias doenças por imunodeficiência combinadas (SCIDS). L-asparaginase PEGuilada (ONCAPSPAR®) está sendo usada para tratar leucemia linfoblástica aguda (ALL). É preferencial que a ligação covalente entre o polímero e o composto ativo e/ou o próprio polímero é hidroliticamente degradável sob condições fisiológicas. Os conjugados referidos conhecidos como "profármacos" podem liberar prontamente o composto ativo dentro do corpo. Também pode ser realizada liberação controlada de um composto ativo por incorporação do ingrediente ativo dentro de microcápsulas, nanocápsulas, ou hidrogéis conhecidos de modo geral na arte. Outras profármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem, mas não estão limitadas a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acila, derivados de N-aciloxialquila, derivados quaternários de aminas terciárias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sais de metais e ésteres de sulfonato.

[396] Lipossomas também podem ser usados como veículos para os compostos ativos da presente invenção. Lipossomas são micelas produzidas de vários lipídeos tais como colesterol, fosfolipídeos, ácidos graxos, e derivados dos mesmos. Também podem ser usados vários lipídeos modificados. Lipossomas podem reduzir a toxicidade dos compostos ativos, e aumentam sua estabilidade. Métodos para preparar suspensões lipossômicas contendo ingredientes ativos nas mesmas são conhecidos de modo geral na arte. Vide, por exemplo, a Patente dos Estados Unidos No. 4.522.81 1 ; Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976).

[397] Os compostos ativos também podem ser administrados em combinação com outro agente ativo que trata ou previne sinergicamente os mesmos sintomas ou é eficaz para outra doença ou outro sintoma no paciente tratado contanto que o outro agente ativo não interfira com ou afete adversamente os efeitos dos compostos ativos desta invenção. Os outros agentes ativos referidos incluem mas não estão limitados a agentes anti-inflamação, agentes antivirais, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antitrombóticos, fármacos cardiovasculares, agentes de redução de colesterol, fármacos anticancerígenos, fármacos anti-hipertensivos, e semelhantes.

[398] Exemplos de agentes antineoplásicos que podem ser usados em combinação com os compostos e métodos da presente invenção incluem, em geral, e conforme apropriado, agentes alquilantes, antimetabólitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inibidores da topoisomerase, procarbazinas, mitoxantronas, complexos de coordenação de platina, modificadores da resposta biológica e inibidores do crescimento, agentes terapêuticos hormonais / anti-hormonais e fatores de crescimento hematopoiético. Exemplos de classes de antineoplásicos incluem as antraciclinas, fármacos vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleosídeos citotóxicos, epotilones, discodermolides,

pteridinas, diinenos e podofilotoxinas. Membros particularmente úteis destas classes incluem, por exemplo, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5- fluorouracila, 6-mercaptapurina, gencitabina, arabinosídeo citosina, podofilotoxina ou derivados de podofilotoxina tais como etoposídeo, fosfato de etoposídeo ou teniposídeo, melfalan, vinblastina, vincristina, leurosídina, vindesina, leurosina, paclitaxel e semelhantes. Outros agentes antineoplásicos úteis incluem estramustina, carboplatina, ciclofosfamida, bleomicina, gencitibina, ifosamida, melfalan, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginase, camptotecina, CPT-11, topotecano, ara-C, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferons e interleucinas.

[399] Portanto, em uma modalidade o composto da presente invenção, em particular o composto de Fórmula 1 ou 2, pode ser usado em combinação com outros agentes terapêuticos. Quando o composto é usado em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra a mesma doença, a dose de cada composto pode diferir da dose quando o composto é usado isoladamente. A combinação de um composto desta invenção com (um) outro fármaco(s) pode compreender a administração do(s) fármaco(s) com o composto da invenção. Uma administração semelhante pode compreender administração simultânea / concomitante. No entanto, também é prevista administração sequencial / separada.

[400] Preferencialmente, o segundo agente terapêutico a ser administrado em combinação com o composto da presente invenção e um fármaco anticancerígeno. O fármaco anticancerígeno a ser administrado em combinação com o composto da invenção pode ser: um inibidor da angiogênese tumoral (por exemplo, um inibidor de protease, um inibidor de quinase receptora do fator de crescimento epi-

dermal, ou um inibidor de quinase receptora do fator de crescimento endotelial vascular); um fármaco citotóxico (por exemplo, um antimetabólito, tal como antimetabólitos análogos de purina e pirimidina); um agente antimitótico (por exemplo, um fármaco estabilizante de microtúbulos ou um alcalóide antimitótico); um complexo de coordenação de platina; um antibiótico antitumoral; um agente alquilante (por exemplo, uma mostarda de nitrogênio ou uma nitrosourea); um agente endócrino (por exemplo, um adrenocorticosteróide, um androgênio, um anti-androgênico, um estrogênio, um anti-estrogênico, um inibidor da aromatase, um agonista do hormônio de liberação de gonadotropina, ou um análogo da somatostatina); ou um composto que tem por alvo uma enzima ou um receptor que é superexpressado e/ou está envolvido de modo diverso em um caminho metabólico específica que está desregulado na célula tumoral (por exemplo, inibidores das ATP e GTP fosfodiesterases, inibidores da histona desacetilase, inibidores de proteína quinases (tais como inibidores das serina, treonina e tirosina quinases (por exemplo, proteína tirosina quinase de Abelson)) e os vários fatores de crescimento, seus receptores e inibidores de quinases respectivos (tais como inibidores de quinases receptoras do fator de crescimento epidermal, inibidores de quinases receptoras do fator de crescimento endotelial vascular, inibidores do fator de crescimento de fibroblastos, inibidores de receptores do fator de crescimento semelhantes a insulina e inibidores de quinases receptoras do fator de crescimento plaquetário)); metionina; inibidores da aminopeptidase; inibidores do proteassoma; inibidores da ciclooxigenase (por exemplo, inibidores da ciclooxigenase-1 ou ciclooxigenase-2); ou inibidores da topoisomerase (por exemplo, inibidores da topoisomerase I ou inibidores da topoisomerase II).

[401] Um agente de alquilação o qual pode ser usado como um fármaco anticancerígeno em combinação com um composto da pre-

sente invenção pode ser, por exemplo, uma mostarda de nitrogênio (tal como ciclofosfamida, mecloretamina (clormetina), uramustina, mel-falano, clorambucila, ifosfamida, bendamustina, ou trofosfamida), uma nitrosouréia (tal como carmustina, estreptozocina, fotemustina, lomustina, nimustina, prednimustina, ranimustina, ou semustina), um sulfonato de alquila (tal como bussulfan, manossulfan, ou treossulfan), uma aziridina (tal como hexametilmelamina (altretamina), trietilenomelamina, ThioTEPA (N,N'N'-trietilenotiofosforamida), carboquona, ou triazi-quona), uma hidrazina (tal como procarbazina), um triazeno (tal como dacarbazina), ou algumas imidazotetrazinas (tais como temozolomida).

[402] Um complexo de coordenação de platina o qual pode ser usado como um fármaco anticancerígeno em combinação com um composto da presente invenção pode ser, por exemplo, cisplatina, carboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, satraplatina, ou tetranitrato de triplatina.

[403] Um fármaco citotóxico o qual pode ser usado como um fármaco anticancerígeno em combinação com um composto da presente invenção pode ser, por exemplo, um antimetabólito, incluindo antimetabólitos análogos do ácido fólico (tais como aminopterina, metotrexato, pemetrexed, ou raltitrexed), antimetabólitos análogos de purina (tais como cladribina, clofarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina (incluindo sua forma de pró-fármaco azatioprina), pentostatina, ou 6-tioguanina), e antimetabólitos análogos de pirimidina (tais como citarabina, decitabina, 5-fluorouracila (incluindo suas formas de profármacos capecitabina e tegafur), floxuridina, gencitabina, enocitabina, ou sapacitabina).

[404] Um agente antimitótico o qual pode ser usado como um fármaco anticancerígeno em combinação com um composto da presente invenção pode ser, por exemplo, um taxano (tal como docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel/taxol, ou tesetaxel), um Vinca alcalóide (tal como vinblastina, vincristina, vinflunina, vindesina, ou vinorelbina),

um epotilone (tal como epotilone A, epotilone B, epotilone C, epotilone D, epotilone E, ou epotilone F) ou um análogo do epotilone B (tal como ixabepilone / azaepotilone B).

[405] Um antibiótico antitumoral o qual pode ser usado como um fármaco anticancerígeno em combinação com um composto da presente invenção pode ser, por exemplo, uma antraciclina (tal como aclarubicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, anrubicina, pirarubicina, valrubicina, ou zorubicina), uma antracenediona (tal como mitoxantrona, ou pixantrona) ou um antibiótico antitumoral isolado a partir de *Streptomyces* (tal como actinomicina (incluindo actinomicina D), bleomicina, mitomicina (incluindo mitomicina C), ou plicamicina).

[406] Um inibidor da tirosina quinase o qual pode ser usado como um fármaco anticancerígeno em combinação com um composto da presente invenção pode ser, por exemplo, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, ou vandetanib.

[407] A topoisomerase-inibidor o qual pode ser usado como um fármaco anticancerígeno em combinação com um composto da presente invenção pode ser, por exemplo, um inibidor da topoisomerase I (tal como irinotecan, topotecan, camptotecina, belotecan, rubitecan, ou lamellarin D) ou um inibidor da topoisomerase II (tal como ansacrina, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, ou doxorubicina).

[408] Fármacos anticancerígenos adicionais podem ser usados em combinação com um composto da presente invenção. Os fármacos anticancerígenos podem compreender moléculas biológicas ou químicas, como ligante indutor de apoptose relacionada com o TNF (TRAIL), tamoxifeno, ansacrine, bexaroteno, estramustina, irofulven, trabectedin, cetuximab, panitumumab, tositumomab, alentuzumab, bevacizumab, edrecolomab, gentuzumab, alvocidib, seliciclib, ácido aminolevulínico, metil aminolevulinato, efaproxiral, porfímero de sódio, talapor-

fina, temoporfina, verteporfina, alitretinoína, tretinoína, anagrelida, trióxido arsênico, atrasentan, bortezomib, carmofur, celecoxib, demecolcina, elesclomol, elsamitrucina, etoglucid, lonidamina, lucantone, masoprocol, mitobronitol, mitoguazone, mitotane, oblimersen, omacetaxina, sitimagene, ceradenovec, tegafur, testolactona, tiazofurina, tipifarnib, e vorinostat.

[409] Além disso fármacos biológicos, como anticorpos, fragmentos de anticorpos, constructos de anticorpos (por exemplo, constructos de cadeia única), e/ou anticorpos modificados (como anticorpos enxertados com CDR, anticorpos humanizados, anticorpos "totalmente humanizados", etc.) direcionados contra câncer ou marcadores tumorais / fatores / citocinas envolvidos em doenças proliferativas podem ser empregados em abordagens de co-terapia com os compostos da invenção. Exemplos de semelhantes moléculas biológicas são anticorpos anti-HER2 (por exemplo, trastuzumab, Herceptin®), anticorpos anti-CD20 (por exemplo, Rituximab, Rituxan®, MabThera®, Reditux®), constructos anti-CD19/CD3 (vide, por exemplo, o requerimento de patente europeia No. EP-A-1 071 752) e anticorpos anti-TNF (vide, por exemplo, Taylor PC. *Antibody therapy for rheumatoid arthritis. Curr Opin Pharmacol.* 2003. 3(3):323-328). Anticorpos, fragmentos de anticorpos, constructos de anticorpos e/ou anticorpos modificados adicionais a serem usados em abordagens de co-terapia com os compostos da invenção podem ser encontrados em Taylor PC. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003. 3(3):323-328; Roxana A. *Maedica.* 2006. 1(1):63-65.

[410] As combinações referidas acima podem ser convenientemente apresentadas para aplicação sob a forma de uma formulação farmacêutica. Os componentes individuais de semelhantes combinações podem ser administrados quer sequencialmente ou simultaneamente / concomitantemente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas por qualquer via conveniente. Quando a administração

é sequencial, quer o presente composto ou o segundo agente terapêutico pode ser administrado primeiro. Quando a administração é simultânea, a combinação pode ser administrada quer na mesma composição farmacêutica ou em diferentes composições farmacêuticas. Quando combinados na mesma formulação será reconhecido que os dois compostos devem ser estáveis e compatíveis um com o outro e com os outros componentes da formulação. Quando formulados separadamente eles podem ser proporcionados em qualquer formulação conveniente, convenientemente em uma maneira tal conforme é conhecida para os referidos compostos na arte.

[411] Em outra modalidade, os compostos da presente invenção, em particular os compostos de Fórmula 1 ou 2, são administrados em combinação com terapia física, tal como radioterapia. A radioterapia pode começar antes de, depois de, ou simultaneamente com a administração dos compostos. Por exemplo, a radioterapia pode começar 1 a 10 minutos, 1 a 10 horas ou 24 a 72 horas depois da administração dos compostos. No entanto, estes intervalos de tempo não devem ser considerados como limitantes. O sujeito é exposto a radiação, preferencialmente radiação gama, em que a radiação deve ser proporcionada em uma única dose ou em múltiplas doses que são administradas durante várias horas, dias e/ou semanas. A radiação gama pode ser liberada de acordo com protocolos radioterapêuticos de rotina usando dosagens e regimes de rotina. Sem ser limitado pela teoria, os compostos da presente invenção podem ser usados para tornar células, em particular células proliferativas / hiperproliferativas indesejáveis como células cancerosas ou tumorais, mais suscetíveis a uma terapia física semelhante, por exemplo, radioterapia.

[412] Por conseguinte, a presente invenção se refere a um composto de Fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica compreendendo qual-

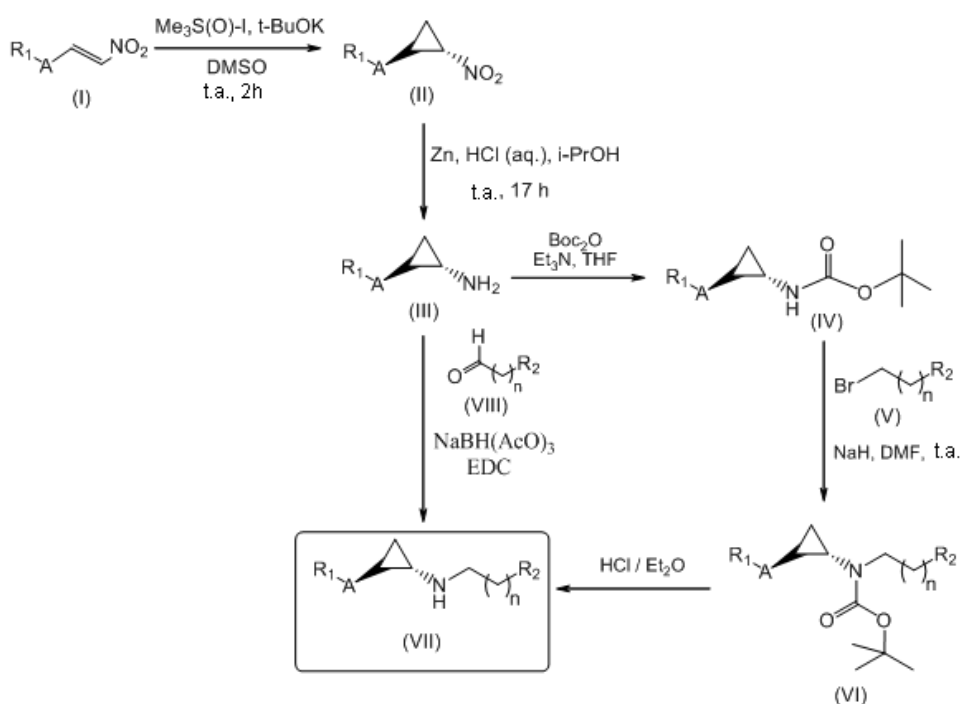
quer uma das entidades supracitadas em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável, para aplicação no tratamento ou na prevenção de câncer, em que o composto ou a composição farmacêutica deve ser administrado em combinação com um fármaco anti-proliferativo, um fármaco anticancerígeno, um fármaco citostático, um fármaco citotóxico e/ou radioterapia.

[413] No contexto da presente invenção, o "sujeito", "paciente" ou "indivíduo", tal como o sujeito que necessita de tratamento ou prevenção, pode ser um animal, um animal vertebrado, um mamífero, um roedor (por exemplo, um porco-da-índia, um hamster, um rato, um camundongo), um murino (por exemplo, um camundongo), um canino (por exemplo, um cão), um felino (por exemplo, um gato), um equino (por exemplo, um cavalo), um primata, um símio (por exemplo, um mono ou macaco), um macaco (por exemplo, um sagui, um babuíno), um macaco (por exemplo, gorila, chimpanzé, orangotango, gibão), ou um humano. O significado dos termos "animal", "mamífero", etc. é de conhecimento geral na arte e pode ser deduzido, por exemplo, a partir de Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). No contexto desta invenção, é particularmente previsto que os animais a serem tratados são aqueles os quais são economicamente, agronomicamente ou cientificamente importantes. Organismos cientificamente importantes incluem, mas não estão limitados a, camudongos, ratos, e coelhos. Exemplos não-limitantes de animais agronomicamente importantes são coelho, gado bovino e porco, ao passo que, por exemplo, gatos e cães podem ser considerados como animais economicamente importantes. Preferencialmente, o sujeito / paciente / indivíduo é um mamífero. Mais preferencialmente, o sujeito / paciente / indivíduo é um humano.

Descrição de Via Sintética Geral

[414] Os compostos da invenção podem ser sintetizados pela via geral descrita nos Esquemas 1, 2, 3, 4 e 5. Observar que os compos-

tos de fórmula (I) e de fórmula (II) conforme descrito abaixo na descrição sintética e nos esquemas pretendem ser diferentes dos compostos de Fórmula 1 e dos compostos de Fórmula 2 conforme descrito acima nas modalidades / nos aspectos da invenção (ou nas reivindicações).

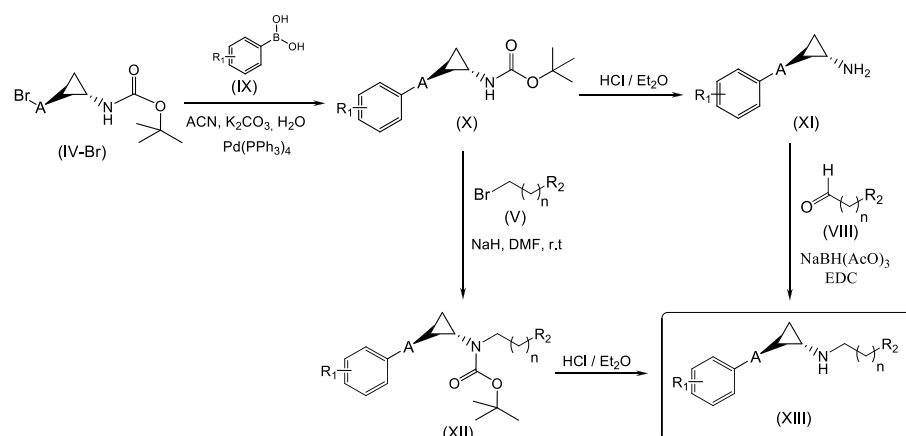


Esquema 1: DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (Dimetil sulfóxido), EDC (dicloroetano), THF (Tetra-hidrofurano)

[415] Derivados nitro de fórmula (I) disponíveis comercialmente são submetidos a uma reação de ciclopropanação usando iodeto de trimetilsulfoxônio e terc-butilato de potássio. O grupo nitro dos derivados de nitrociclopropila resultantes de fórmula (II) são em seguida reduzidos usando zinco em ácido clorídrico para proporcionar os derivados de ciclopropilamino de fórmula (III). Estes compostos de fórmula (III) podem reagir com dicarbonato de *t*-butila em temperatura ambiente usando trietilamina como uma base e tetra-hidrofurano como um solvente levando ao intermediário de fórmula (IV). A alquilação dos derivados de fórmula (IV) com derivados de haleto de alquila de fórmula (V) disponíveis comercialmente, usando NaH como uma base e DMF como um solvente, leva aos intermediários de fórmula (VI). A desproteção do

Boc-grupo usando HCl em éter dietílico leva à formação de derivados de fórmula (VII), os quais são o assunto da presente invenção.

[416] Alternativamente, a reação dos derivados de ciclopropilamino de fórmula (III) com aldeídos de fórmula (VIII) disponíveis comercialmente, usando triacetóxi boridreto de sódio como agente redutor e dicloroetano como solvente também leva à formação de derivados de fórmula (VII), os quais são o assunto da presente invenção.

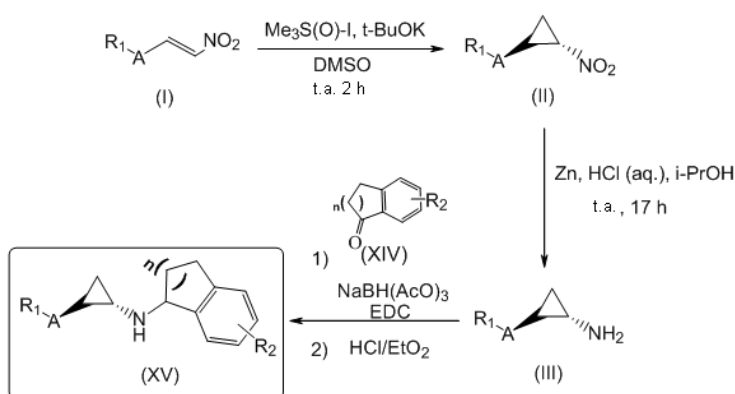


Esquema 2: ACN (Acetonitrila), DMF (N,N-dimetilformamida), EDC (dicloroetano)

[417] A reação do intermediário de fórmula (IV-Br) com derivados de ácido borônico de fórmula (IX) disponíveis comercialmente, usando acetonitrila e água como um solvente, carbonato de potássio como uma base e Tetrakis(trifenilfosfina) Paládio (0) como um catalisador leva à formação dos compostos de fórmula (X). A desproteção do Boc-grupo usando HCl em Et₂O resulta na formação dos derivados de fórmula (XI). Estes compostos de fórmula (XI) reagem com aldeídos de fórmula (VIII) disponíveis comercialmente, usando triacetóxi boridreto de sódio como agente redutor e dicloroetano como solvente levando à formação de compostos de fórmula (XIII), também assuntos da presente invenção.

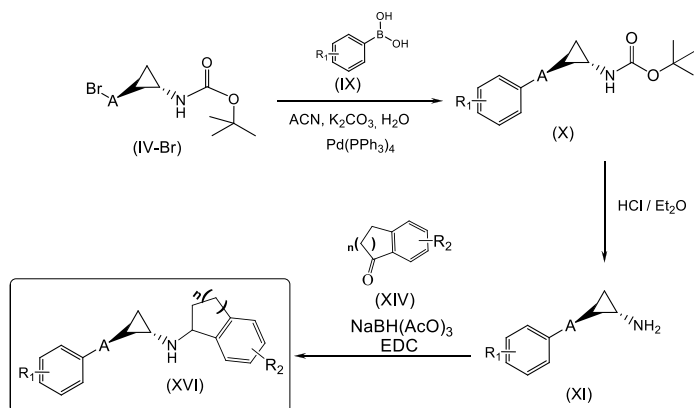
[418] Alternativamente, a alquilação dos derivados de fórmula (X) com compostos de fórmula (V) derivados de haleto de alquila disponíveis comercialmente, usando NaH como uma base e DMF como um

solvente, leva aos intermediários de fórmula (XII). Desproteção posterior do Boc-grupo usando HCl em éter dietílico também possibilita a formação de derivados de fórmula (XIII), os quais também são assunto da presente invenção.



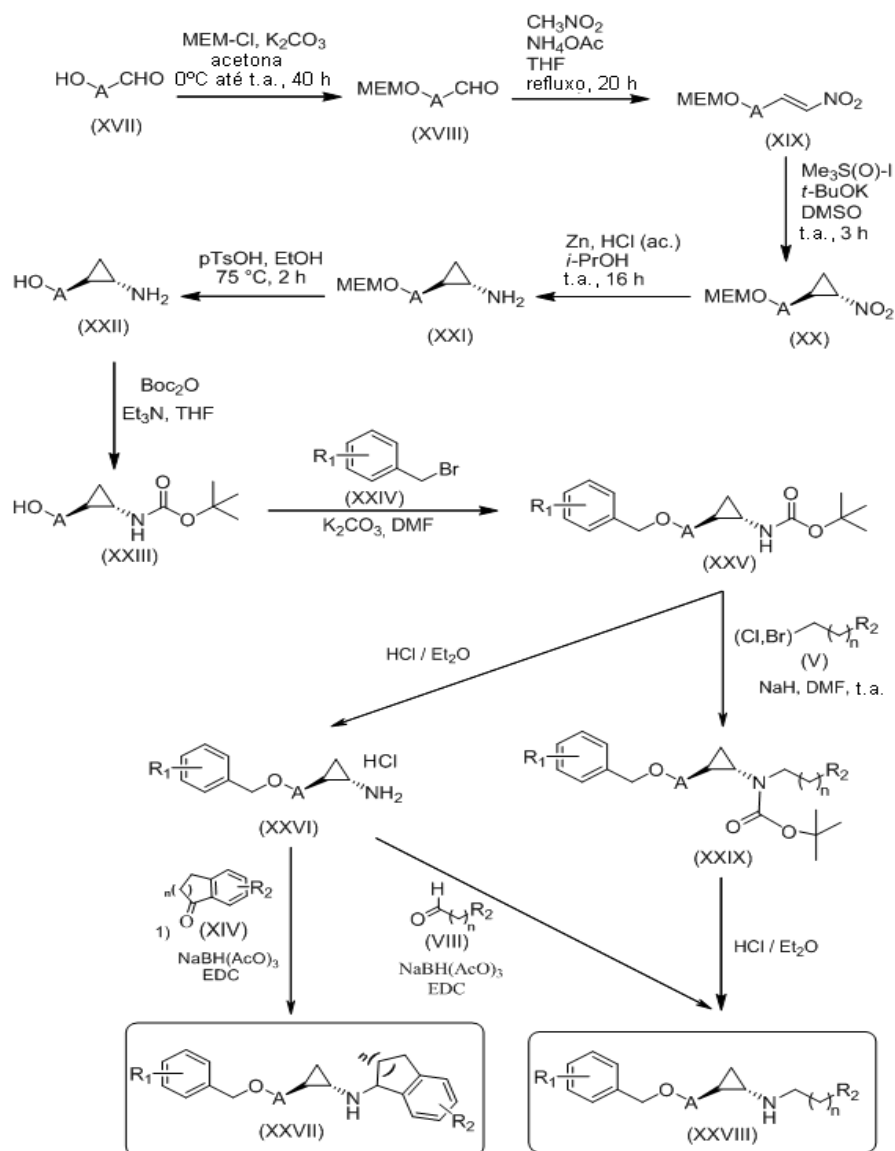
Esquema 3: DMSO (Dimetil sulfóxido), EDC (dicloroetano)

[419] Derivados nitro de fórmula (I) disponíveis comercialmente são submetidos a uma reação de ciclopropanação usando iodeto de trimetilsulfoxônio e terc-butilato de potássio. O grupo nitro dos derivados de nitrociclopropila de fórmula (II) resultantes são em seguida reduzidos usando zinco em ácido clorídrico para proporcionar os derivados de ciclopropilamino de fórmula (III). Estes compostos de fórmula (III) podem reagir com cetonas de fórmula (XIV) disponíveis comercialmente, usando triacetóxi boridreto de sódio como agente redutor e dicloroetano como solvente para obter derivados de fórmula (XV), os quais também são assunto da presente invenção.



Esquema 4: ACN (Acetonitrila), EDC (dicloroetano)

[420] A reação de compostos de fórmula (IV-Br) com derivados de ácido borônico disponíveis comercialmente de fórmula (IX), usando acetonitrila e água como um solvente, carbonato de potássio como uma base e Tetrakis(trifenilfosfina) Paládio (0) como um catalisador leva à formação dos compostos de fórmula (X). A desproteção do Boc-grupo usando HCl em Et₂O resulta na formação dos derivados de fórmula (XI). Estes derivados (por exemplo, de fórmula (XI)) reagem com cetonas de fórmula (XIV) disponíveis comercialmente, usando triacetóxi boridreto de sódio como agente redutor e dicloroetano como solvente para proporcionar compostos de fórmula (XVI), os quais também são assunto da presente invenção.



Esquema 5: EDC (dicloroetano), DMF (N,N-Dimetilformamida),

DMSO (Dimetil sulfóxido), MEM-Cl (cloreto de metoxietoximetila), p-TsOH (ácido p-Toluenossulfônico), THF (Tetra-hidrofurano).

[421] A reação de aldeídos de fórmula (XVII) disponíveis comercialmente com cloreto de metoxietoximetila em acetona usando carbonato de potássio como uma base leva à formação de derivados de aldeído de fórmula (XVIII). Estes compostos reagem com nitrometano e acetato de amônio em tetra-hidrofurano para obter os derivados de nitrovinila de fórmula (XIX). Reação de ciclopropanação usando iodeto de trimetilsulfônio e hidreto de sódio em dimetil sulfóxido como um solvente leva à formação dos derivados de (trans)-nitrociclopropano de fórmula (XX). O grupo nitro foi então reduzido usando zinco em ácido clorídrico para proporcionar os derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (XXI). A desproteção usando ácido p-toluenossulfônico em etanol leva à formação de derivados de fórmula (XXII). Reação com dicarbonato de *t*-butila em tetra-hidrofurano usando trietilamina como uma base leva a derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de *terc*-butila de fórmula (XXIII). A alquilação com derivados de brometo de benzila de fórmula (XXIV) disponíveis comercialmente usando carbonato de potássio como uma base e N,N-dimetilformamida como um solvente resulta na formação de derivados de fórmula (XXV). A Boc-desproteção destes derivados usando HCl a 2 M em éter dietílico usando éter dietílico como um solvente leva à formação do sal de cloridrato correspondente dos derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (XXVI). Estes derivados de amina podem ser alquilados de dois modos:

[422] Com cetonas de fórmula (XIV) disponíveis comercialmente, usando triacetóxi boridreto de sódio como agente redutor e dicloroetano como solvente para obter compostos de fórmula (XXVII), os quais também são assunto da presente invenção. 2) Com aldeídos de fórmula (VIII) disponíveis comercialmente, usando triacetóxi boridreto de sódio como agente redutor e dicloroetano como solvente para obter

compostos de fórmula (XXVIII), os quais também são assunto da presente invenção.

[423] Alternativamente, a alquilação dos derivados de ciclopropil-carbamato de fórmula (XXV) com haletos de alquila de fórmula (V) disponíveis comercialmente, usando NaH como uma base e DMF como um solvente, leva aos intermediários de fórmula (XXIX). A posterior desproteção do Boc-grupo usando HCl em éter dietílico também possibilita a formação de compostos de fórmula (XXVIII), os quais também são assunto da presente invenção.

[424] O técnico versado é capaz de selecionar ou sintetizar outros reagentes de alquilação ao invés daqueles de Fórmula (V), (VIII), (XIV), e (XXIV) para sintetizar os compostos da invenção.

[425] Nos esquemas descritos acima, o A-grupo podem ser um grupo arila, o qual é exemplificado nos Exemplos como um grupo fenila e o A-grupo também pode ser por exemplo, um grupo heteroarila (por exemplo, piridila ou outra heteroarila). O técnico versado pode prontamente modificar os esquemas sintéticos descritos aqui, neste requerimento de patente, para produzir compostos os quais têm grupos heteroarila na A-posição.

Exemplos

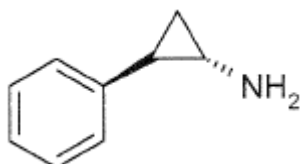
[426] O programa usado para gerar os nomes correspondentes às estruturas nos compostos dos Exemplos abaixo foi ChemBioDraw Ultra versão 11.0.1 pela CambridgeSoft. No caso de conflito entre um nome e uma estrutura desenhada, o desenho controla a definição. Este programa denominou as moléculas como a configuração (1S, 2R) devido à configuração da estrutura de entrada (*input*) e o termo "trans" foi substituído ao invés do termo (1S, 2R) especificado pelo programa. As estruturas representadas abaixo para os compostos dos Exemplos abaixo são mostradas como tendo uma configuração estereoquímica em particular em torno dos átomos de carbono da ciclopropila do núcleo de fe-

nilciclopropilamina (1S, 2R). Todos os os compostos sintetizados nos Exemplos são misturas tendo ambas as configurações (1R, 2S) e (1S, 2R), ou seja eles são "trans" com respeito ao anel de ciclopropila do sistema de anéis de ciclopropila. Isto é devido ao fato de que a matéria-prima de fenilciclopropilamina usada é "trans". É contemplado que a matéria-prima de configuração cis ou os diastereômeros individuais podem ser usados como matéria-prima, todas as quais ou estão disponíveis comercialmente ou estão disponíveis sinteticamente. Portanto, a invenção se refere a compostos que têm configurações estereoquímicas específicas em torno do anel de ciclopropila, por exemplo, trans ((1R, 2S) e (1S, 2R)) e cis ((1R, 2R) e (1S, 2S)) ou os diastereômeros individuais dos mesmos. Uma configuração estereoquímica preferencial em torno do anel de ciclopropila da fenilciclopropilamina é trans.

[427] Os compostos dos exemplos também podem ser sintetizados ou proporcionados em uma forma de sal. O técnico versado está ciente e é capaz de produzir formas de sais e/ou converter formas de sais dos compostos da invenção incluindo aquelas dos Exemplos. Em alguns casos os compostos da invenção, incluindo aqueles dos Exemplos podem ser mais estáveis como formas de sais em comparação com base livre.

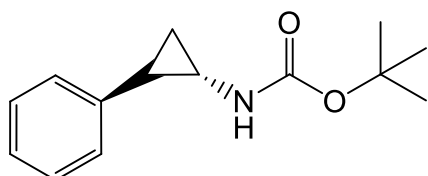
[428] Em referência aos esquemas sintéticos descritos aqui, neste requerimento de patente, os seguintes intermediários (e intermediários análogos ou derivados dos mesmos) podem ser produzidos usando os seguintes procedimentos. O técnico versado ordinário é capaz de fazer modificações nestes esquemas ou usar alternativas para chegar aos compostos da invenção.

Intermediário A: (Trans)-2-fenilciclopropanamina



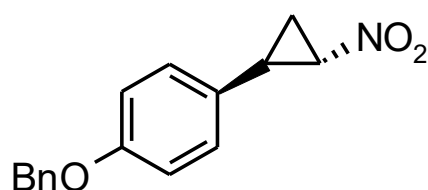
[429] NaOMe (0,80 g, 11,8 mmol) foi acrescentado sobre uma solução de cloridrato de (trans)-2-fenilciclopropanamina (2,00 g, 11,8 mmol) em MeOH (40 mL) e agitada 1 hora. O solvente foi removido até a secagem.

Intermediário B: (trans)-2-fenilciclopropilcarbamato de terc-butila



[430] Sobre uma solução de (trans)-2-fenilciclopropanamina (intermediário A, 1,14 g, 1 eq) em 50 mL de THF, 1,25 g (1,05 eq) de K_2CO_3 foi acrescentado e agitado 3 horas em temperatura ambiente. Depois de remoção do solvente, CH_2Cl_2 foi acrescentado, em seguida lavado com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura. A camada orgânica foi extraída, secada com $MgSO_4$ e filtrada. A bruta foi purificada por cromatografia de sílica gel (Hexano-MTBE a 90:10) proporcionando 1,89 g de (trans)-2-fenilciclopropilcarbamato de terc-butila. Produção: 95 %

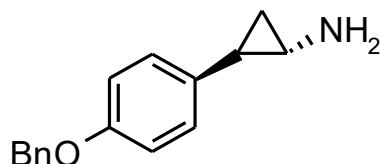
Intermediário C: 1-(benzilóxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benzeno



[431] Iodeto de trimetilsulfoxônio (0,62 g, 2,82 mmol) foi acrescentado em porções a uma solução de *t*-BuOH (0,32 g, 2,82 mmol) em DMSO a seco (5 mL). Depois de 10 min uma solução de 1-(benzilóxi)-4-[(E)-2-nitrovinil]benzeno (0,60 g, 2,35 mmol) em DMSO (5 mL) foi transferida através de cânula e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 6 h. A reação foi vertida sobre água (10 mL) e extraída com Et_2O (3x10 mL); as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (2x15 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anídrico e filtradas. Depois de remoção do

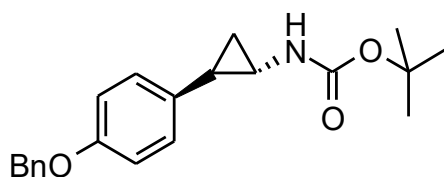
solvente, o óleo laranja residual foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (5% de EtOAc / hexanos) proporcionando 0,16 g de 1-(benzilóxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benzeno [$R_f = 0,5$ (20% de EtOAc / hexanos), sólido branco, 26% de rendimento].

Intermediário D: (Trans)-2-[4-(benzilóxi)fenil]ciclopropanamina



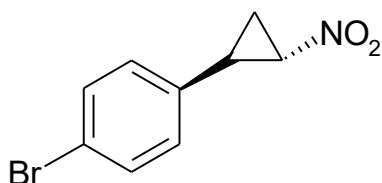
[432] Pó de Zn (1,97 g, 30 mol) foi acrescentado em pequenas porções, durante um período de 30 min, a uma solução vigorosamente agitada de 1-(benzilóxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benzeno (Intermediário C, 0,81 g, 3,0 mmol) em *i*-PrOH (25 mL) e HCl (11 mL de solução aquosa a 2,7 N, 30 mmol). Depois de 17 h a mistura foi filtrada através de bloco de celite o qual foi lavado com 10 mL de metanol. O filtrado foi concentrado e 10 mL de água foram acrescentados, lavando com CH_2Cl_2 (3x15 mL). As camadas orgânicas foram secadas sobre Na_2SO_4 anídrico e filtradas. Depois de remoção do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (10% de MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionando 0,50 g de (trans)-2-[4-(benzilóxi)fenil]ciclopropanamina [$R_f = 0,2$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2), sólido branco, 70% de rendimento]. ^1H RMN δ (ppm): (MeOH, 400 MHz): 7,45-7,27 (m, 5H, ArH); 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, ArH); 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, ArH); 5,03 (s, 2H, CH_2); 2,41-2,34 (m, 1H, CH); 1,86-1,76 (m, 1H, CH); 0,98-0,85 (m, 2H, CH_2).

Intermediário E: (trans)-2-[4-(benzilóxi)fenil]ciclopropilcarbamato de terc-butila



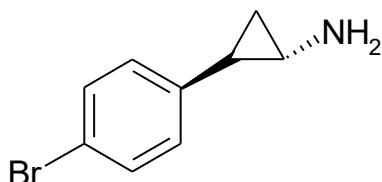
[433] Boc_2O (1,65 equiv) foi acrescentado a uma solução de (Trans)-2-[4-(benzilóxi)fenil]ciclopropanamina (Intermediário D; 1 equiv.) e Et_3N (1,65 equiv) em THF e agitado por 3 h. Depois de remoção do solvente, o resíduo bruto foi dissolvido em EtOAc e consecutivamente lavado com água e HCl (solução aquosa a 10%) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anídrico e filtrada; depois de remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (10 a 20% de EtOAc / Hexanos), proporcionando o composto alvo (Produção de 78%). ^1H RMN δ (ppm): $\square\square\text{MeOH}\square$ 400 MHz: 7,45-7,27 (m, 5H, ArH); 6,93 (d, $J= 8,5$ Hz, 2H, ArH); 6,86 (d, $J= 8,5$ Hz, 2H, ArH); 5,03 (s, 2H, CH_2); 2,41-2,34 (m, 1H, CH); 1,86-1,76 (m, 10H, CH; tBu); 0,98-0,85 (m, 2H, CH_2).

Intermediário F: 1-bromo-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benzeno



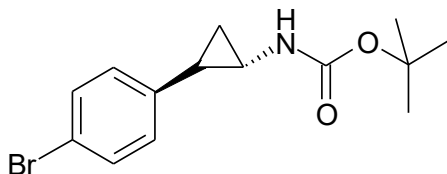
[434] Este composto foi sintetizado usando a mesma metodologia descrita no Intermediário C, usando o (E)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benzeno disponível comercialmente como material de partida. Rendimento: 27%.

Intermediário G: (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina



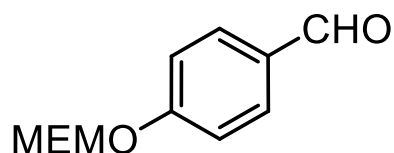
[435] Este composto foi sintetizado usando a mesma metodologia descrita no Intermediário D, usando como material de partida 1-bromo-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benzeno (intermediário F). Rendimento: 10%. ^1H RMN (CD_3OD): 1,45 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,11 (d, 2H). MS (M+H) : 211,9.

[436] Intermediário H: (trans)-2-(4-bromofenil) ciclopropilcarbamato de terc-butila



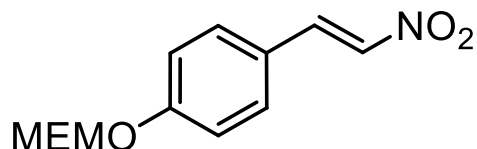
[437] Boc_2O (1,65 equiv) foi acrescentado a uma solução de (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina (Intermediário G; 1 equiv.) e Et_3N (1,65 equiv) em THF e agitado por 3 h. Depois de remoção do solvente, o resíduo bruto foi dissolvido em EtOAc e consecutivamente lavado com água e HCl (solução aquosa a 10%) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anídrico e filtrada; depois de remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (10 a 20% de EtOAc/Hexanos), proporcionando (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butila (Produção de 85%).

Intermediário I: 4-((2-metoxietóxi)metóxi)benzaldeído



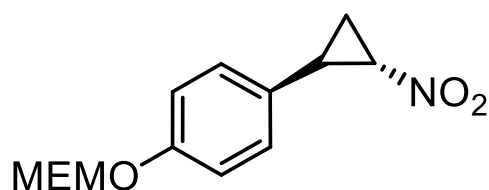
[438] Cloreto de 2-metoxietoximetila (5,10 mL, 45,0 mmol) foi lentamente acrescentado a uma mistura de 4-hidroxibenzaldeído (5,00 g, 40,9 mmol) e K_2CO_3 (6,20 g, 45,0 mmol) em acetona (70 mL) resfriada a 0 °C. A mistura foi deixada para atingir a temperatura ambiente e foi agitada por 40 h. Depois de remoção do solvente, o resíduo bruto foi dissolvido em EtOAc (50 mL) e consecutivamente lavado com água (50 mL) e NaOH (solução aquosa a 10%, 2x20 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anídrico e filtrada. Depois de remoção do solvente, foram obtidos 6,85 g de 4-((2-metoxietóxi)metóxi)benzaldeído [$R_f = 0,6$ (50% de AcOEt / Hexanos), óleo incolor, 80% de rendimento], que foram usados sem purificação adicional.

Intermediário J: (E)-1-((2-metoxietóxi)metóxi)-4-(2-nitrovinil)benzeno



[439] Uma mistura de 4-((2-metoxietóxi)metóxi)benzaldeído (Intermediário I, 1,86 g, 8,85 mmol) e NH_4OAc (0,75 g, 9,73 mmol) em THF a seco (15 mL) e CH_3NO_2 (15 mL) foi refluxada por 20 h e deixada para atingir a temperatura ambiente. O volume da reação foi reduzido para cerca de um terço (1/3), por evaporação rotatória; a solução resultante foi vertida em água (15 mL) e extraída com AcOEt (2x15 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4 anídrico e filtradas. Depois de remoção do solvente, o óleo marrom residual foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (15 a 30% de EtOAc / Hexanos) proporcionando 1,77 g de (E)-1-((2-metoxietóxi)metóxi)-4-(2-nitrovinil)benzeno [$R_f = 0,7$ (50% de AcOEt / Hexanos), sólido amarelo, 79% de rendimento].

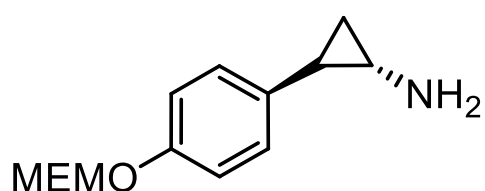
Intermediário K: 1-((2-metoxietóxi)metóxi)-4-((trans)-2-nitrociclopropil) benzeno



[440] Iodeto de trimetilsulfoxônio (0,76 g, 3,44 mmol) foi acrescentado em pequenas porções a uma suspensão de NaH 0,14 g (60% em óleo mineral), 3,44 mmol] em DMSO a seco (5 mL). A mistura foi agitada até a evolução gasosa ter cessado e ser formada uma solução clara (45 min). Em seguida, uma solução de (E)-1-((2-metoxietóxi)metóxi)-4-(2-nitrovinil)benzeno (Intermediário J, 0,73 g, 2,86 mmol) em DMSO (5 mL) foi transferida através de cânula e a reação foi agitada por um adicional de 20 horas. A mistura foi vertida em água (20 mL) e extraída com Et_2O

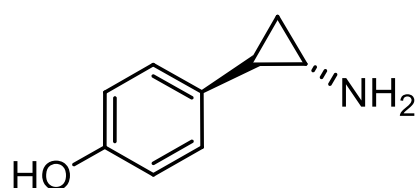
(3x 15 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ anídrico e filtradas; depois de remoção do solvente, o óleo laranja residual foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (10 a 20% de EtOAc / Hexanos) proporcionando 0,44 g de 1-((2-metoxietóxi)metóxi)-4-((trans)-2-nitrociclopropil)benzeno [R_f = 0,4 (50% de AcOEt / Hexanos), óleo incolor, 36% de rendimento].

Intermediário L: (trans)-2-(4-((2-metoxietóxi)metóxi)fenil) ciclopropanamina



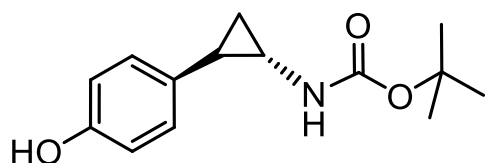
[441] Pó de Zn (0,99 g, 15,1 mol) foi acrescentado em pequenas porções, durante um período de 20 min, a uma solução vigorosamente agitada de 1-((2-metoxietóxi)metóxi)-4-((trans)-2-nitrociclopropil)benzeno (Intermediário K, 0,40 g, 1,51 mmol) em *i*-PrOH (15 mL) e HCl (5,6 mL de solução aquosa a 2,7 N, 15,1 mmol). Depois de 16 h, a mistura foi basificada com NaOH (solução aquosa a 10%, 10 mL) e filtrada através de bloco de celite, o qual foi lavado com 10 mL de metanol. O filtrado foi concentrado e 15 mL de água foram acrescentados, extraído com CH₂Cl₂ (3x15 mL); as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (25 mL), secadas sobre Na₂SO₄ anídrico e filtradas. Depois de remoção do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (2 a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando 0,26 g de (trans)-2-(4-((2-metoxietóxi)metóxi)fenil)ciclopropanamina [R_f = 0,1 (5% de MeOH/CH₂Cl₂), sólido branco, 73% de rendimento].

Intermediário M: 4-((trans)-2-aminociclopropil)fenol



[442] Uma solução de (trans)-2-(4-((2-metoxietóxi)metóxi)fenil)ciclopropanamina (Intermediário L, 62 mg, 0,26 mmol) e *p*-TsOH.H₂O (60 mg, 0,31 mmol) em EtOH (5 mL) foi aquecida a 75 °C por 2 h. O pH da reação foi ajustado para 7 com NaOH (solução aquosa a 10%), a mistura foi vertida em água (10 mL) e extraída com EtOAc (4x10 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), secada sobre Na₂SO₄ anídrico e filtrada. Depois de remoção do solvente foi obtido um resíduo amarronzado (44 mg, 4-((trans)-2-aminociclopropil)fenol contaminado com *p*-TsOH) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Intermediário N: (trans)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropilcarbamato de terc-butila

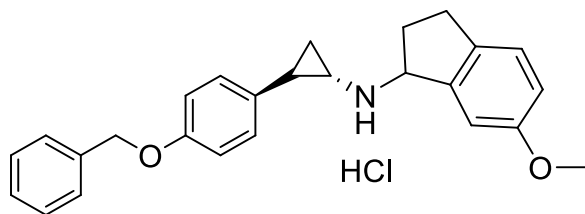


[443] Boc₂O (94 mg, 0,43 mmol) foi acrescentado a uma solução de 4-((trans)-2-aminociclopropil)fenol (Intermediário M, 0,26 mmol) e Et₃N (59 µL, 0,43 mmol) em THF (4 mL) e agitada por 3 h. Depois de remoção do solvente, o resíduo bruto foi dissolvido em EtOAc (10 mL) e consecutivamente lavado com [água (5 mL) e HCl (solução aquosa a 10%, 1 mL)] e salmoura (5 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anídrico e filtrada; depois de remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (10 a 20% de EtOAc / Hexanos), proporcionando 26 mg de (trans)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropilcarbamato de terc-butila [R_f = 0,7 (50% de AcOEt / Hexanos), óleo incolor, 40% de rendimento].

[444] ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 1,10-1,02 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,99-1,94 (m, 1H), 2,66 (br, 1H), 4,90 (br, 1H), 6,46 (br, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,93 (d, 2H).

Exemplo 1 : cloridrato de N-((trans)-2-(4-

(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina

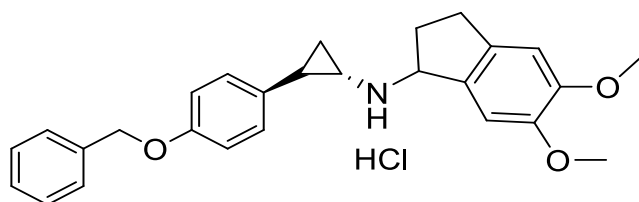


[445] A uma solução de (trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropanamina (Intermediário D, 150 mg, 0,627 mmol) e 2, 3-di-hidro-6-metoxiinden-1-ona (132 mg, 0,815 mmol) em DCE (10 mL) triacetóxi boridrato de sódio (159,5, 0,752 mmol) foi acrescentado lentamente a 0°C e agitado em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura da reação foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (15 mL) e NaBH₄ (47,5 mg, 1,25 mmol) foi acrescentado lentamente à mistura da reação a 0°C e agitado por 3 horas. Depois do completamento da reação, a mistura da reação foi vertida em água (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL) e secadas sobre Na₂SO₄ anídrico, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. A bruta foi purificada por HPLC do prep para proporcionar (70 mg, 29,1%) de N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina. HCl em dioxana (20 mL) foi acrescentado e agitado em temperatura ambiente por 30 min. O solvente foi evaporado para proporcionar cloridrato de N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-6-metóxi-2, 3-di-hidro-1H-indano-1-amina (72 mg. Rendimento = 94%) como um sólido amarelo claro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,26 (m, 1H), 1,51-1,59 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,64 (d, 3H), 4,85 (br, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,09 (t, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 9,70 (br, 1H), 9,90 (br, 1H). MS (M+H): 386,1.

[446] Os compostos que se seguem podem ser sintetizados seguindo o método descrito para o exemplo 1 usando o derivado de

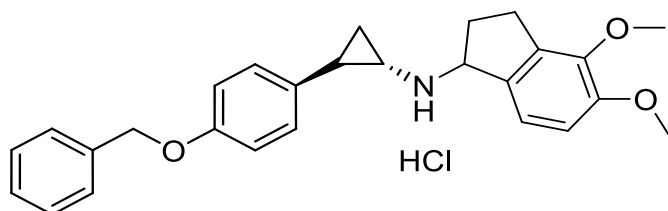
trans-ciclopropilamina correspondente e as cetonas cíclicas disponíveis comercialmente.

Exemplo 2: cloridrato de N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



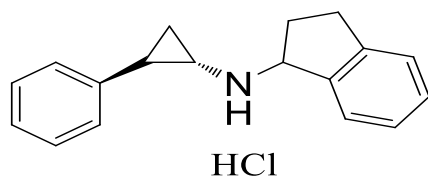
[447] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,25 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,89 (br, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,54-3,59 (s, 3H), 3,74 (d, 3H), 4,80 (br, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,09 (m, 3H), 7,41 (m, 5H), 9,49 (br, 1H), 9,58 (br, 1H). MS (M+H): 416,3.

Exemplo 3: cloridrato de N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-4,5-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



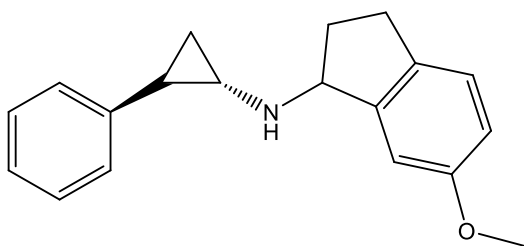
[448] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,24 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,65-3,70 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,81 (br, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 9,48 (br, 1H), 9,58 (br, 1H). MS (M+H): 224,5.

[449] Exemplo 4: cloridrato de N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



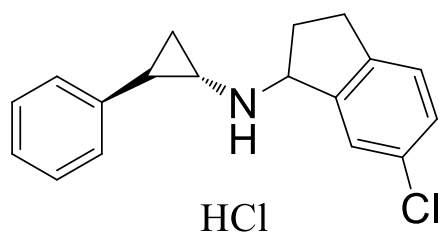
[450] $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,43 (qd, 1H), 1,50-1,59 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 4,98 (dd, 1H), 7,12 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,55 (t, 1H). MS (M+H): 249,9.

[451] Exemplo 5: 6-metóxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



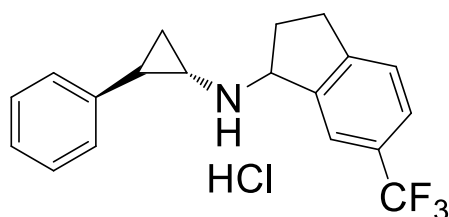
[452] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,03 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,69-3,76 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,24 (m, 1H). MS (M+H): 280,0.

Exemplo 6: cloridrato de 6-cloro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



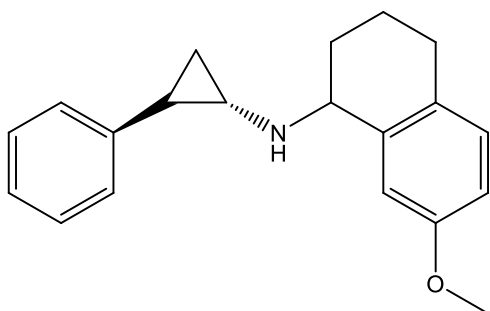
[453] $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,43 (qd, 1H), 1,56 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,98 (dd, 1H), 7,12 (q, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,58 (s, 1H). MS (M+H): 284,0/286,0.

[454] Exemplo 7: cloridrato de N-((trans)-2-fenilciclopropil)-6-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



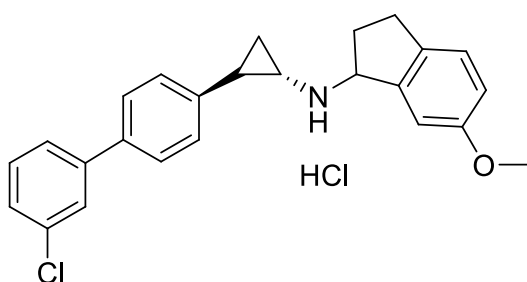
[455] ^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 1,47 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 5,08 (td, 1H), 7,12 (dd, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,85 (d, 1H). MS (M+H): 318,0.

[456] Exemplo 8: 7-metóxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-amina



[457] ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,04 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,66-3,76 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (t, 3H), 7,16 (t, 1H). MS (M+H): 294,0.

Exemplo 9: cloridrato de N-((trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



Etapa 1:

[458] Uma solução de (trans)-2-(4-bromofenil) ciclopropilcarbomato de *terc*-butila (Intermediário H, 3 g, 9,6 mmol), ácido 3-clorofenilborônico (1,8 g, 11,5 mmol) e K_2CO_3 (3,9 g, 28,8 mmol) em acetonitrilo: água (4: 1) foi degaseificada por 20 min. Tetrakis trifenilfosfina paládio (300 mg) foi acrescentado e aquecido em refluxo por 18 h. Depois do completamento, a mistura da reação foi vertida em água

gelada (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (50 mL), salmoura (50 mL) e secados sobre Na₂SO₄ anídrico, filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂) usando EtOAc: éter de Pet para proporcionar (3 g, 91%) (trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il) ciclopropilcarbamato de *terc*-butila como um sólido branco.

Etapa 2:

[459] A uma solução resfriada de (trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il) ciclopropilcarbamato de *terc*-butila (3 g) em Et₂O (15 mL) a 0°C foi acrescentado HCl em Et₂O (15 mL), agitada por 16 h em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Depois do completamento, o solvente foi evaporado, o resíduo foi triturado com Et₂O para obter (Trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropanamina como sal de HCl (2,3 g, 95,8%) como um sólido branco. O sal de HCl foi tornado de base livre usando solução de NaHCO₃ e usado na reação seguinte.

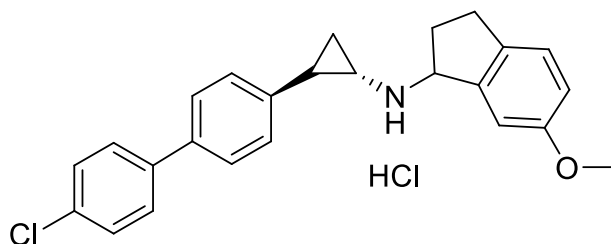
Etapa 3:

[460] A uma solução de (Trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropanamina (520 mg, 2,1 mmol) e 6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (381 mg, 2,3 mmol) em DCE (10 mL), triacetóxi boridrato de sódio (890 mg, 2 equiv) foi acrescentado lentamente a 0°C e agitado por 20 h. Depois do completamento, a mistura da reação foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em Metanol (15 mL) e NaBH₄ (240 mg, 3 equiv) foi acrescentado à mistura da reação lentamente a 0°C e agitado por 3 h. Depois do completamento, a mistura da reação foi vertida em água gelada (20 mL) e extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) e secadas sobre Na₂SO₄ anídrico, filtradas e evaporadas. O resíduo bruto foi purificado por HPLC do prep para proporcionar (110 mg, 13,2%) de amina livre. Dioxana-HCl (20 mL) foi acrescentado e agitado por 15 min em temperatura ambiente e evaporado para proporcionar cloridrato de N-

((trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina (100 mg, 83%) como um sólido marrom claro. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ (ppm): 1,41 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,65 (d, 3H), 4,88 (br, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,63 (t, 3H), 7,71 (s, 1H), 9,71 (br, 1H), 9,88 (br, 1H). MS (M+H): 390,1.

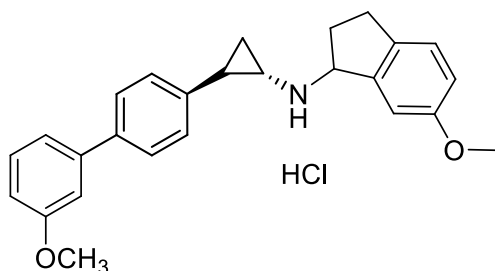
[461] Os compostos que se seguem podem ser sintetizados seguindo o método descrito para o exemplo 9, usando o derivado de trans-ciclopropilamina correspondente e os ácidos borônicos disponíveis comercialmente.

[462] Exemplo 10: cloridrato de N-((trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



[463] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ (ppm): 1,41 (m, 1H), 1,64-1,70 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,66 (d, 3H), 4,88 (br, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 9,84 (br, 1H), 10,05 (br, 1H). MS (M+H): 390,1.

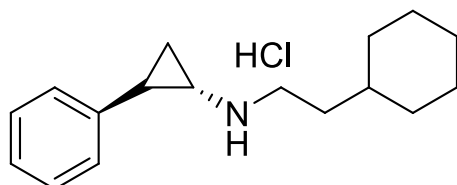
Exemplo 11: cloridrato de 6-metóxi-N-((trans)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



[464] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ (ppm): 1,40 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,65

(d, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,90 (br, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,23 (m, 6H), 7,35 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 9,63 (br, 1H), 9,79 (br, 1H). MS (M+H): 386,1.

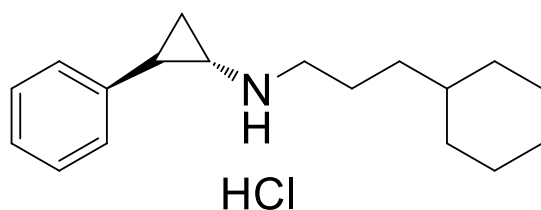
Exemplo 12: cloridrato de N-trans-(2-ciclo-hexiletil)-2-fenilciclopropanamina



[465] A uma solução do Intermediário B (1,5g, 6,42 mmol) em Dimetilformamida (DMF, 30 mL) foi acrescentado hidreto de sódio (0,38 mg, 9,64 mmol) e a suspensão foi agitada 30 min em temperatura ambiente. Brometo de 1-ciclo-hexiletila (1,2 mL, 7,71 mmol) foi em seguida acrescentado e a suspensão foi agitada 12h em temperatura ambiente. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (60 mL) e lavado com água, salmoura e água, secado e concentrado. O sólido obtido foi purificado por cromatografia de coluna para proporcionar o produto Boc-protégido (1,4 g). Este sólido foi dissolvido em diclorometano e HCl (15 mL) foi acrescentado. O precipitado foi filtrado, lavado com éter a frio e secado para proporcionar o produto desejado (1,56 g, 88%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,05 (m, 13H), 1,21 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 5H), 8,2 (bs, 2H). MS (M+H): 245,0.

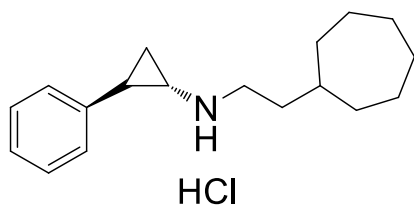
[466] Os compostos que se seguem podem ser sintetizados seguindo o método descrito para o exemplo 12 usando a correspondente haletos de alquila disponíveis comercialmente.

Exemplo 13: cloridrato de (trans)-N-(3-ciclo-hexilpropil)-2-fenilciclopropanamina



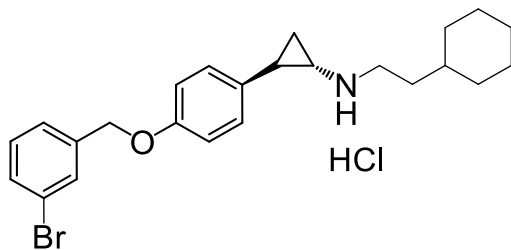
[467] $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0,94 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 1,35 (q, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,72 (m, 8H), 2,43 (m, 1H), 2,93 (quin, 1H), 3,14 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,30 (t, 2H). MS (M+H): 258,0.

Exemplo 14: cloridrato de (trans)-N-(2-cicloheptiletil)-2-fenilciclopropanamina



[468] $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1,10 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,45 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,71 (t, 2H), 1,79 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,93 (quin, 1H), 3,16 (t, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,31 (t, 2H). MS (M+H): 258,0.

Exemplo 15: cloridrato de (trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi)fenil)-N-(2-ciclo-hexiletil) ciclopropanamina



Etapa 1:

[469] A uma solução de *terc*-butil-(trans)-2-(4-hidroxifenil) ciclopropilcarbamato (Intermediário N, 5 g, 20,0 mmol), K_2CO_3 (6,8 g, 50,0 mmol) em DMF a seco (10 volumes) foi acrescentado brometo de 3-bromo benzila (5 g, 20,0 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 16 h. Depois do completamento, a mistura da reação foi vertida em água gelada (150 mL) e extraída com EtOAc (2 x 75 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (100 mL), salmoura (100 mL), secados sobre Na_2SO_4 anídrico, filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia por cintilação para proporcionar (trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi)fenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butila

(5,2 g, 62%) como um sólido branco. O bruto foi carregado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa 2:

[470] A uma solução resfriada de (terc-butila (trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi) fenil) ciclopropila carbamato (5,2 g) em Et₂O (50 mL) a 0°C, HCl em Et₂O (50 mL) foi acrescentado, agitado por 16 h em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, o resíduo foi triturado com Et₂O (2 x 20 mL) para obter cloridrato de (trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi) fenil) ciclopropanamina (3,3 g, 73%) como um sólido branco. O sal de HCl foi tornado de base livre usando solução de NaHCO₃ e usado na reação seguinte.

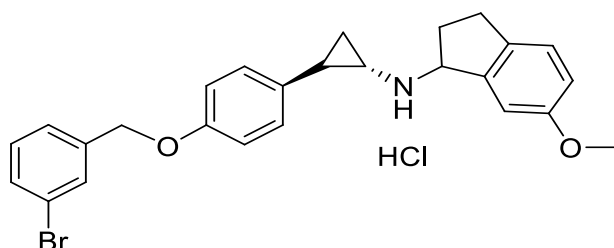
Etapa 3:

[471] A uma solução de (Trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi) fenil) ciclopropanamina (2 g, 6,2 mmol) e 2-ciclo-hexilacetaldeído (790 mg, 6,2 mmol) em DCE (20 mL) triacetóxi boridrato de sódio (2,3 g, 2 equiv) foi acrescentado lentamente a 0°C e agitado por 20 h. Depois do completamento, a mistura da reação foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em Metanol (15 mL) e NaBH₄ (627 mg, 3 equiv) foi acrescentado lentamente a 0°C à mistura da reação e agitado por 3 h. Depois do completamento, a mistura da reação foi vertida em água gelada (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL) e secadas sobre Na₂SO₄ anídrico, filtradas e evaporadas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna por cintilação usando EtOAc: éter de Pet para obter (Trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi) fenil)-N-(2-ciclo-hexiletil) ciclopropano amina (500 mg, 21%) como um líquido amarelo claro.

[472] ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90 (q, 2H), 1,18 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,53 (q, 2H), 1,65 (br, 4H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,51 (br, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 9,16 (br, 2H). MS (M+H): 428,2.

[473] Os compostos que se seguem podem ser sintetizados seguindo o método descrito para o exemplo 15, usando a trans-ciclopropilamina correspondente e os aldeídos ou as cetonas disponíveis comercialmente.

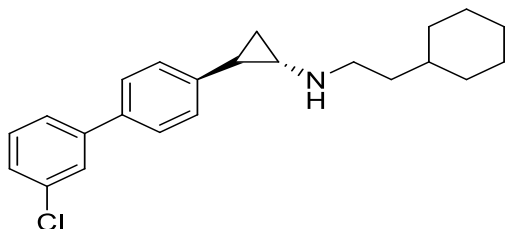
Exemplo 16: cloridrato de N-((trans)-2-(4-(3-bromobenzilóxi)fenil)ciclopropil)-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina



[474] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,28 (m, 1H), 1,48-1,57 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,64 (d, 3H), 4,86 (br, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 9,57 (br, 1H), 9,74 (br, 1H). MS (M+H): 464,1.

[475] Os compostos que se seguem podem ser preparados de acordo com os esquemas sintéticos descritos ou variações dos mesmos pelo técnico ordinariamente versado usando as matérias-primas e os reagentes apropriados.

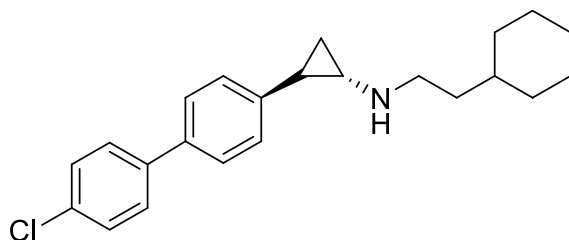
Exemplo 17: (Trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina.



[476] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,91 (q, $J = 12$ Hz, 2H), 1,13-1,24 (m, 3H), 1,34 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,47-1,60 (m, 3H), 1,60-1,74 (m, 5H), 2,54 (brs, 1H), 3,01 (brs, 1H), 3,07 (brs, 2H), 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 8$ Hz, 3H),

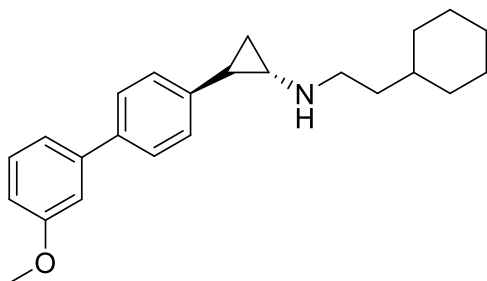
7,71 (s, 1H), 9,21 (brs, 2H). MS (M+H): 354,1.

Exemplo 18: (Trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina.



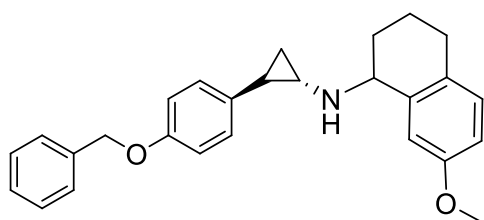
[477] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,92 (q, $J = 12$ Hz, 2H), 1,10-1,26 (m, 3H), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 3H), 1,60-1,76 (m, 5H), 2,54 (brs, 1H), 3,02 (brs, 1H), 3,07 (brs, 2H), 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 9,18 (brs, 2H). MS (M+H): 354,1.

Exemplo 19: (Trans)-N-(2-ciclohexiletil)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropanamina.



[478] $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,91 (q, $J = 12$ Hz, 2H), 1,10-1,28 (m, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,47-1,60 (m, 3H), 1,60-1,75 (m, 5H), 2,56 (brs, 1H), 3,00 (brs, 1H), 3,07 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,88-6,96 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 9,24 (brs, 2H). MS (M+H): 350,2.

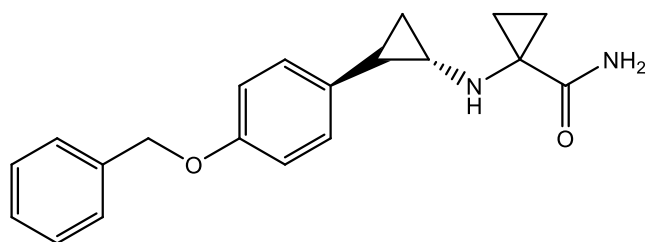
Exemplo 20: N-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropil)-7-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-amina.



[479] ^1H -RMN (D_2O) δ (ppm): 1,30-1,52 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,64-2,92 (m, 2H), 3,01-3,08 (m, 1H), 3,38 e 3,46 (2s, 3H), 4,58-4,65 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,88-7,12 (m, 4H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,39-7,56 (m, 5H). MS (M+H): 400,2.

[480] Sem ser limitado pela teoria, acredita-se que os compostos descritos nos exemplos acima sejam potentes inibidores seletivos de LSD1 e possam ter aplicação no tratamento ou na prevenção de doença em que é desejável a inibição de LSD1.

Exemplo 21: 1-((trans)-2-(4-(benzilóxi)fenil)ciclopropilamino)ciclopropanocarboxamida



Exemplo 22: Ensaio Biológicos

[481] Os compostos da invenção podem ser testados para sua capacidade para inibir LSD1. A capacidade dos compostos da invenção para inibir LSD1 pode ser testada como se segue. Proteína LSD1 recombinante humana foi adquirida da BPS Bioscience Inc. De modo a monitorar a atividade enzimática de LSD1 e/ou sua taxa de inibição por nosso(s) inibidor(es) de interesse, peptídeo H3-K4 di-metilado (Millipore) foi escolhido como um substrato. A atividade da desmetilase foi estimada, sob condições aeróbicas, medindo a liberação de H_2O_2 produzida durante o processo catalítico, usando o kit de ensaio ligado a peróxido / peroxidase Amplex® Red (Invitrogen).

[482] Em resumo, uma quantidade fixa de LSD1 foi incubada sobre gelo por 15 minutos, na ausência e/ou na presença de várias concentrações de inibidor (por exemplo, a partir de 0 até 75 μM , dependendo da potência do inibidor). Tranilcipromina (Biomol International) foi

usada como um controle para inibição. Dentro do experimento, cada concentração de inibidor foi testada em triplicata. Depois de deixar a enzima interagir com o inibidor, 12,5 μM de peptídeo H3-K4 di-metilado foi acrescentado a cada reação e o experimento foi deixado por 1 hora a 37°C no escuro. As reações enzimáticas foram estabelecidas em um tampão de fosfato de sódio a 50 mM, pH 7,4. Ao final da incubação, reagente Amplex® Red e solução de peroxidase de raiz-forte (HPR) foram acrescentados à reação de acordo com as recomendações proporcionadas pelo fornecedor (Invitrogen), e deixadas para incubar por 30 minutos extras em temperatura ambiente no escuro. Uma solução a 1 μM de H_2O_2 foi usada como um controle da eficiência do kit. A conversão do reagente Amplex® Red para resorufina devido à presença de H_2O_2 no ensaio, foi monitorada por fluorescência (excitação a 540 nm, emissão a 590 nm) usando uma leitora de microlâminas (Infinite 200, Tecan). Unidades arbitrárias foram usadas para medir o nível de H_2O_2 produzido na ausência e/ou na presença de inibidor.

[483] A atividade de desmetilase máxima de LSD1 foi obtida na ausência de inibidor e corrigida para fluorescência de fundo na ausência de LSD1. O valor da K_i (IC_{50}) de cada inibidor foi estimado na metade da atividade máxima.

[484] Os resultados apresentados na Tabela 1 abaixo mostram os resultados dos estudos de inibição de LSD1 para uma série dos compostos de Exemplo. Foi visto que parnato (2-trans fenilciclopropilamina) tem uma K_i de a partir de cerca de 15 até 35 micromolar dependendo da preparação enzimática. Os estudos mostram que os compostos da invenção tem inibição de LSD1 inesperadamente potente.

Exemplo 23: Provas Biológicas – Ensaio de Monoamina Oxidase para determinar a seletividade dos compostos da invenção para LSD1

[485] Proteínas monoamina oxidases recombinantes humanas

MAO-A e MAO-B foram adquiridas da Sigma Aldrich. MAOs catalisam a desaminação oxidativa de amins primárias, secundárias e terciárias. De modo a monitorar as atividades enzimáticas de MAO e/ou sua taxa de inibição pelo(s) inibidor(es) de interesse, foi estabelecido um ensaio de triagem de inibidor à base de fluorescente. 3-(2-Aminofenil)-3-oxopropanamina (di-hidrobrometo de quinuramina, Sigma Aldrich), um composto não fluorescente foi escolhido como um substrato. Quinuramina é um substrato não-específico para as atividades de ambas as MAOs. Ao sofrer desaminação oxidativa por atividades de MAO, a quinuramina é convertida em 4-hidroxiquinolina (4-HQ), um produto fluorescente resultante.

[486] A atividade das monoamina oxidases foi estimada medindo a conversão de quinuramina em 4-hidroxiquinolina. Os ensaios foram conduzidos em lâminas pretas de 96 cavidades com fundo claro (Corning) em um volume final de 100 μ L. O tampão de prova foi 100 mM de HEPES, pH 7,5. Cada experimento foi realizado em triplicata dentro do mesmo experimento.

[487] Em resumo, uma quantidade fixa de MAO (0,25 μ g para MAO-A e 0,5 μ g para MAO-B) foi incubada sobre gelo por 15 minutos no tampão de reação, na ausência e/ou na presença de várias concentrações de inibidor (por exemplo, a partir de 0 até 50 μ M, dependendo da potência do inibidor). Tranilcipromina (Biomol International) foi usada como um controle para inibição.

[488] Depois de deixar a(s) enzima(s) interagir(em) com o inibidor, 60 a 90 μ M de quinuramina foi acrescentado a cada reação para prova de MAO-B e MAO-A respectivamente, e a reação foi deixada por 1 hora a 37°C no escuro. A desaminação oxidativa do substrato foi interrompida acrescentando 50 μ L (em volume / volume) de NaOH a 2 N. A conversão de quinuramina para 4-hidroxiquinolina, foi monitorada por fluorescência (excitação a 320 nm, emissão a 360 nm) usando

uma leitora de microlâminas (Infinite 200, Tecan). Unidades arbitrárias foram usadas para medir os níveis de fluorescência produzida na ausência e/ou na presença de inibidor.

[489] O máximo da atividade de desaminação oxidativa foi obtido medindo a quantidade de 4-hidroxiquinolina formada a partir da desaminação de quinuramina na ausência de inibidor e corrigida para fluorescência de fundo na ausência de enzimas MAOs. A K_i (IC50) de cada inibidor foi determinada em $V_{max}/2$.

Tabela 1: Sumário de Dados de Estudos de Inibição de MAO-A, MAO-B, e LSD1

Exemplo No.	MAO-A (K_i)	MAO-B (K_i)	LSD1 (K_i)
1	II	II, III	III
2	II	II	III
3	II	II	II, III
4	II	II	III
5	II	II	III
6	II	II	III
7	I	I	III
8	II	II	III
9	II	II	III
10	II	II	IV
11	II	II	IV
12	II	II	III
13	II	II	III
14	II	II	III
15	II	III	III
16	II	II	III
18	II	II	III, IV
20	II	II	III

[490] As faixas para o valor de K_i reportado na Tabela 1 são para MAO-A - I = maior do que 40 μM e II = entre 1 μM e 40 μM ; para MAO-B - I = maior do que 40 μM , II = entre 1 μM e 40 μM , e III = entre 0,1 μM e 1 μM ; para LSD1 - I = maior do que 40 μM , II = entre 1 μM e 40 μM , III = entre 0,1 μM e 1 μM , e IV = entre 0,001 μM e 0,1 μM . Se duas

faixas são listadas, isto significa que o valor é próximo ao limite da sobreposição, por exemplo, II, III significa cerca de 1 μM .

[491] Foi visto que a maioria dos compostos dos Exemplos têm valores de K_i (IC_{50}) para MAO-A e MAO-B de mais de 1 μM ao passo que os valores de K_i para LSD1 foram na faixa nanomolar e nanomolar baixa. Foi visto que a trans-2-fenilciclopropilamina (tranilcipromina) tem um K_i para MAO-A de cerca de 2 μM e um K_i de cerca de 0,6 μM para MAO-B e a partir de cerca de 15 a 35 μM para LSD1 nestes ensaios descritos aqui, neste requerimento de patente.

[492] A invenção portanto proporciona inibidores seletivos de LSD1. Os inibidores seletivos de LSD1 têm valores de K_i para LSD1 os quais são no mínimo 2 vezes menores do que o valor de K_i para MAO-A e/ou MAO-B.

[493] Portanto os compostos da invenção são inesperadamente potentes inibidores de LSD1 e inesperadamente seletivos para LSD1 em comparação com MAO-A e MAO-B. Há compostos da invenção que inibem tanto LSD1 quanto MAO-B até uma maior extensão do que MAO-A e são portanto duplo inibidores de LSD1 e MAO-B.

[494] Alguns compostos da invenção têm atividade contra MAO-B e podem ser úteis para o tratamento ou a prevenção de doenças tratáveis por inibição de MAO-B como depressão e doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, e a doença de Huntington.

Exemplo 24: Estudo de linhagens celulares cancerosas

[495] A linhagem celular de câncer de cólon humano HCT116 foi obtida a partir da American Type Culture Collection (ATCC; CCL-247). A linhagem celular HCT116 foi mantida em DMEM GlutaMAX (Invitrogen) suplementado com 10% de soro de feto de vitelo.

[496] As células foram cultivadas em uma incubadora umidificada a 37°C em 5% de CO_2 .

Prova de AlamarBlue

[497] As células foram laminadas em lâminas de 96 cavidades em uma densidade de 6000 células/ cavidade em 100 µl de meio 24 h antes da adição de fármacos. Em seguida as células foram acrescentadas em concentrações a partir de 100 µM até 0,45 nM (cada concentração em triplicata). Para este fim, foi preparada uma placa de diluição de fármacos a duas vezes as concentrações de triagem. 72 horas depois, foi realizado o ensaio de viabilidade alamarBlue (Biosource, Invitrogen) seguindo o protocolo do fabricante. Em resumo, alamarBlue diluído em meio foi acrescentado às células para obter uma solução a 5%. As células foram incubadas a 37°C, por 3 horas e em temperatura ambiente, por 30 min. As células sem nenhum fármaco e, as células sem nenhum fármaco e lisadas com triton X-100 foram usadas como controles. A fluorescência foi monitorada em comprimentos de ondas de excitação de 530 nm e de emissão de 590 nm. Os resultados foram quantificados usando a leitora de microlâminas Infinite F200 Microplate Reader (Tecan Group, Ltd.). As EC50 foram calculadas como a dose de fármacos necessários para inibir o crescimento celular por 50%, com o programa de computação Origin 7.0.

[498] O valor da EC50 (µM) obtido por exemplo, pelo composto no. 1 foi cerca de 37,7 µM, por exemplo, pelo composto no. 2 cerca de 50 µM, por exemplo, pelo composto no. 3 cerca de 37 µM, por exemplo, pelo no. 9 cerca de 35,1 µM, por exemplo, pelo 11 cerca de 22,3 µM, pelo Exemplo 12 cerca de 63,8 µM, e por exemplo, pelo 15 cerca de 13,3 µM.

[499] Sem ser limitado pela teoria, os inventores acreditam que os compostos de Fórmula 1 tendo para (A') um grupo aromático como arilalquila, arila, e arilalcóxi têm excelentes penetração celular e atividade (ou versões substituídas das mesmas). Estes tipos de grupos podem estar meta ou pára para o anel de ciclopropila dos compostos

de Fórmula 1 e preferencialmente estão na configuração pára. Também foi descoberto inesperadamente que compostos tais como aqueles nos Exemplos 1, 2, 3, 4 e 5 e outros nos Exemplos semelhantes a estes tendo grupos carbocíclicos anexados diretamente ao grupo amina do núcleo de fenilciclopropilamina são inibidores potentes e seletivos de LSD1. Além dos mais, foi descoberto inesperadamente que derivados de fenilciclopropilaminas com grupos alquila substituindo a amina em que os grupos alquila são substituídos com carbociclos e cicloalquilas são inesperadamente bons inibidores de LSD1. Além dos mais os compostos da invenção têm boa atividade em provas de viabilidade celular em linhagens celulares de câncer.

[500] Relatórios anteriores de LSD1 descobriram que está envolvida na proliferação e no crescimento celulares. Alguns estudos têm envolvido LSD1 como um alvo terapêutico para o câncer. Huang *et al.* (2007) *PNAS* 104:8023-8028 descobriram que os inibidores de LSD1 de poliamina causa modestamente a reexpressão de genes silenciados de modo aberrante em células cancerosas e particularmente em câncer colorretal (Huang *et al. Clin Cancer Res.* (2009) Dec 1;15(23):7217-28. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934284). Scoumanne *et al.* ((2007) *J. Biol. Chem.* May 25;282(21):15471-5) descobriram que a deficiência em LSD1 leva a uma parada parcial do ciclo celular em G2/M e sensibiliza as células para supressão do crescimento induzida por lesão de DNA. Kahl *et al.* ((2006) *Cancer Res.* 66(23):11341-7.) descobriram que a expressão de LSD1 está correlacionada com a agressividade do câncer de próstata. Metzger *et al.* reportaram que a modulação de LSD1 por siRNA e pargilina regula o receptor androgênico (AR) e pode ter potencial terapêutico em cânceres em que AR tem um papel, como cânceres de próstata, de testículo, e de cérebro. Lee *et al.* ((2006) *Chem. Biol.* 13:563-567) reportaram que a tranilcipromina desreprime a expressão genética de Egr-1 em algumas linha-

gens de câncer. Está se acumulando um conjunto de evidências de que Egr-1 é um gene supressor tumoral em muitos contextos (vide, por exemplo, Calogero *et al.* (2004) *Cancer Cell International* 4:1 a expressão exógena de EGR-1 resultou em parada do crescimento e eventual morte celular em linhagens celulares de cânceres primários; Lucerna *et al.* (2006) *Cancer Research* 66, 6708-6713 mostram que a expressão sustentada de Egr-1 provoca efeitos antiangiogênicos e inibe o crescimento tumoral em alguns modelos; Ferraro *et al.* ((2005) *J. Clin. Oncol.* Mar 20;23(9):1921-6) reportaram que *Egr-1* está regulado para baixo em pacientes com câncer do pulmão com um maior risco de recidiva e pode ser mais resistente a terapia. Portanto, o aumento da expressão de Egr-1 através da inibição de LSD1 é uma abordagem terapêutica para alguns cânceres. Recentes estudos também têm envolvido LSD1 em câncer cerebral (Schulte *et al.* (2009) *Cancer Res.* Mar 1;69(5):2065-71). Outros estudos têm envolvido LSD1 em câncer de mama (Lims *et al.* *Carcinogenesis*. 2009 Dec 30. [Publicação eletrônica antes da impressão] PMID: 20042638).

[501] Portanto, um conjunto de evidências tem envolvido LSD1 em uma série de cânceres, o que sugere que LSD1 é um alvo terapêutico para o câncer. Os presentes inventores descobriram uma classe de inibidores de LSD1 que podem ser usados para tratar doenças em que LSD1 está envolvido como um alvo terapêutico como câncer. Por conseguinte, os compostos de fenilciclopropilaminas da invenção podem ser usados para tratar as referidas doenças.

[502] Estudos recentes também têm envolvido LSD1 em infecção e reativação virais. Em particular, foi demonstrado que os inibidores farmacológicos de LSD1 como parnato e nocaute por siRNA (*siRNA knock down*) de LSD1 provocaram redução da infectividade viral e redução da reativação depois de latência (Liang *et al.* (2009) *Nat. Med.* 15:1312-1317). Portanto acredita-se que os compostos da invenção

podem ser usados para tratamento ou prevenção de infecção viral. Além dos mais, acredita-se que os compostos da invenção podem tratar ou prevenir a reativação viral depois de latência.

[503] Estudos prévios reportados na literatura indicaram que substituições sobre o grupo amina de fenilciclopropilaminas reduziram a capacidade do composto para inibir amina oxidases, as quais têm significativa homologia estrutural com LSD1. Por exemplo, Zirkle *et al.* ((1962) *J. Med. Chem.* 1265-1284) descobriram que um substituinte metila sobre o grupo amina reduziu a atividade ligeiramente ao passo que a substituição com maiores grupos alquila e grupos carregando sistema de anéis como aralkilas reduziram a atividade de MAO substancialmente. Os inventores da presente invenção descobriram inesperadamente que uma variedade de substituições sobre o grupo amina de arila ciclopropila amina produzem potentes inibidores de LSD1. Além dos mais, compostos de Fórmula 1 com substituintes na posição pára sobre o anel de fenila do núcleo de fenilciclopropilamino tendo um grupo aromático resultam em compostos altamente ativos e seletivos. Os resultados da presente invenção mostram que modificações adicionais do núcleo de arila ciclopropilamina conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, podem resultar em potentes inibidores de LSD1. Também contemplados como potentes inibidores seletivos de LSD1 da invenção são derivados de heteroarilciclopropila amina (compostos de Fórmula 1 em que (A) é uma heteroarila ou de Fórmula 2 em que (W) é uma heteroarila). Os Exemplos mostram compostos os quais inibem seletivamente LSD1 em comparação com MAO-A e MAO-B. Portanto, os inventores identificaram uma nova classe de inibidores de LSD1 contendo arila- e heteroarila ciclopropilamina com inesperada potência e seletividade para LSD1, um alvo biologicamente relevante em oncologia.

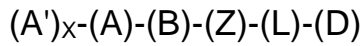
[504] Todas as publicações e todos os requerimentos de patente

mencionados na especificação são indicativos do nível daqueles versados na arte à qual diz respeito esta invenção. Todas as publicações e todos os requerimentos de patente são aqui, a este requerimento de patente, incorporados por meio de referência to the same extent as if each publicação ou requerimento de patente individual fosse especificamente e individualmente indicado de modo a ser incorporado por meio de referência. A simples menção das publicações e dos requerimentos de patente não constitui necessariamente uma admissão de que são técnica anterior ao presente requerimento.

[505] Embora a invenção precedente tenha sido descrita em alguns detalhes a título de ilustração e exemplo para fins de clareza de entendimento, será óbvio que algumas alterações e modificações podem ser praticadas dentro do âmbito das reivindicações anexadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula 1



1

na qual:

(A) é heteroarila ou arila;

cada (A'), se presente, é independentemente escolhido a partir de arila, arilalcóxi, arilalquila, heterociclila, arilóxi, halo, alcóxi, haloalquila, cicloalquila, haloalcóxi, e ciano, em que cada (A') é substituído por 0, 1, 2, ou 3 substituintes independentemente escolhidos a partir de halo, haloalquila, haloalcóxi, arila, arilalcóxi, alquila, alcóxi, amido, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, heteroarila, ciano, sulfonila, e sulfinila;

X é 0, 1, 2, ou 3;

(B) é um anel de ciclopropila, em que (A) e (Z) estão covalentemente ligados a diferentes átomos de carbono de (B);

(Z) é $-\text{NH}-$;

(L) é escolhido a partir de uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; e

(D) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o dito grupo carbocíclico alifático ou a dita benzocicloalquila tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes independentemente escolhidos a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquil})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquila})$, alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi;

ou um enantiômero, um diastereoisômero, ou uma mistura dele, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato dele;

com a condição que os seguintes compostos sejam excluídos:

N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina;

10,11-di-hidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclo-

hepten-5-amina; e

trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclo-hexanamina;

na qual:

o termo "heteroarila" se refere a um radical de um anel monocíclico ou de um sistema de anéis tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos, em que o referido anel monocíclico tem 5 ou 6 membros e é aromático, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o referido sistema de anéis tem de modo independente 5 ou 6 membros e no mínimo um dos referidos anéis formando o referido sistema de anéis é aromático, em que cada um dos referidos membros é selecionado de modo independente a partir de C, CH, N, O, S, e no mínimo um dos membros de cada anel é N, O, ou S;

o termo "arila" se refere a um radical de um anel de hidrocarboneto monocíclico ou de um sistema de anéis de hidrocarboneto tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos, em que o referido anel de hidrocarboneto monocíclico tem 5 ou 6 átomos de carbono e é aromático, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o referido sistema de anéis de hidrocarboneto é aromático e tem de modo independente 5 ou 6 átomos de carbono;

o termo "alquila" se refere a um hidrocarboneto acíclico alifático saturado, incluindo grupos de cadeia reta e/ou de cadeia ramificada, tendo a partir de 1 até 20 átomos de carbono;

o termo "alcóxi" se refere a um grupo -O-alquila, em que alquila tem o significado como definido acima;

o termo "arilalcóxi" se refere a qualquer um dos grupos C₁₋₁₀ alcóxi substituídos por qualquer um dos grupos arila como definido acima;

o termo "arilalquila" se refere a qualquer um dos grupos C₁₋₁₀ alquila substituídos por qualquer um dos grupos arila como definido acima;

o termo "arilóxi" se refere a um grupo -O-arila, em que o grupo arila é como definido acima;

o termo "heterociclila" se refere a anel ou sistema de anéis tendo a partir de 1 anel ou 2 a 4 anéis fundidos, o qual consiste de átomos de carbono e a partir de um até quatro heteroátomos selecionados de modo independente a partir do grupo consistindo de O, N, e S, em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado;

o termo "halo" se refere a cloro, fluoro, bromo, ou iodo;

o termo "haloalquila" se refere a um grupo alquila substituído por 1 a 6 grupos halo;

o termo "haloalcóxi" se refere a um grupo alcóxi substituído por 1 a 6 grupos halo;

o termo "cicloalquila" se refere a um grupo hidrocarboneto cíclico saturado alifático o qual tem 3 a 7 átomos de carbono;

o termo "grupo carbocíclico alifático" se refere a um radical de um anel de hidrocarboneto monocíclico alifático ou de um sistema de anéis de hidrocarboneto alifático tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos, em que o referido anel de hidrocarboneto monocíclico tem 3 a 8 átomos de carbono, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o referido sistema de anéis de hidrocarboneto tem de modo independente 3 a 8 átomos de carbono;

o termo "benzocicloalquila" se refere a uma cicloalquila como definida acima, cuja cicloalquila é fundida a um anel de fenila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que (D) é cicloalquila ou benzocicloalquila, tendo 0, 1, 2, ou 3 substituintes independentemente escolhidos a partir de -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquila), -N(C₁-C₆ alquil)(C₁-C₆ alquila), alquila, halo, amido, ciano, alcóxi, haloalquila, e haloalcóxi.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que (A) é um grupo fenila.

4. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para uso como medicamento.

6. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de câncer.

7. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma infecção viral e/ou para o tratamento ou prevenção de uma reativação viral após a latência.

8. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para inibir atividade da LSD1, sendo que o medicamento compreende o dito composto e um veículo farmacêuticamente aceitável em uma quantidade suficiente para inibir a atividade da LSD1.

9. Método para identificar um composto que é um inibidor seletivo da LSD1, caracterizado pelo fato de que compreende selecionar ou proporcionar um composto, o qual é uma heteroarilciclopropilamina substituída ou uma arilciclopropilamina substituída, e determinar a capacidade do composto de inibir a LSD1 e a MAO-A e/ou a MAO-B, em que um composto que inibe a LSD1 em maior proporção do que a MAO-A e/ou a MAO-B é identificado como um inibidor seletivo da LSD1, e adicionalmente em que a

heteroarilciclopropilamina substituída ou a arilciclopropilamina substituída é definida como se segue, na Fórmula 2:



2

na qual:

(R3) está presente ou não presente, quando presente, (R3) é escolhido a partir de arilalquila, arilalcóxi, heterociclilalquila, e heterocicilalcóxi, em que o dito grupo (R3) tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes independentemente escolhidos a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, arila, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfonila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trialometanossulfonamido, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido;

(W) é um grupo arila ou heteroarila, em que o dito (W) tem 0, 1, ou 2 substituintes escolhidos a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, arila, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfonila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trialometanossulfonamido, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido;

(L') é um ligante de fórmula $-(CH_2)_n-$, em que n é escolhido a partir de 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; e

(R4) é um grupo carbocíclico alifático ou a benzocicloalquila, em que o dito grupo carbocíclico alifático ou a dita benzocicloalquila tem 0, 1, 2, ou 3 substituintes escolhidos a partir de halo, alquila, alcóxi, carbociclila, cicloalquila, cicloalcóxi, haloalquila, haloalcóxi, acilamino, acilóxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinila, amino, alquilamino, arila, arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilalcóxi, arilóxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarila, hidroxila, heterociclila, heteroarilóxi, heteroarilalcóxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinila, sulfonila, sulfonamido, tiocarbonila, tiocianato, trialometanossulfonamido, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, e C-amido;

na qual:

o termo "heteroarila" se refere a um radical de um anel monocíclico ou de um sistema de anéis tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos, em que o referido anel monocíclico tem 5 ou 6 membros e é aromático, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o referido sistema de anéis tem de modo independente 5 ou 6 membros e no mínimo um dos referidos anéis formando o referido sistema de anéis é aromático, em que cada um dos referidos membros é selecionado de modo independente a partir de C, CH, N, O, S, e no mínimo um dos membros de cada anel é N, O, ou S;

o termo "arila" se refere a um radical de um anel de hidrocarboneto monocíclico ou de um sistema de anéis de hidrocarboneto tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos, em que o referido anel de hidrocarboneto monocíclico tem 5 ou 6 átomos de carbono e é aromático, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o referido sistema de anéis de hidrocarboneto é aromático e tem de modo independente 5 ou 6 átomos de carbono;

o termo "alquila" se refere a um hidrocarboneto acíclico alifático saturado, incluindo grupos de cadeia reta e/ou de cadeia

ramificada, tendo a partir de 1 até 20 átomos de carbono;

o termo "alcóxi" se refere a um grupo -O-alquila, em que alquila tem o significado como definido acima;

o termo "arilalcóxi" se refere a qualquer um dos grupos C₁₋₁₀ alcóxi substituídos por qualquer um dos grupos arila como definido acima;

o termo "arilalquila" se refere a qualquer um dos grupos C₁₋₁₀ alquila substituídos por qualquer um dos grupos arila como definido acima;

o termo "arilóxi" se refere a um grupo -O-arila, em que o grupo arila é como definido acima;

o termo "heterociclila" se refere a anel ou sistema de anéis tendo a partir de 1 anel ou 2 a 4 anéis fundidos, o qual consiste de átomos de carbono e a partir de um até quatro heteroátomos selecionados de modo independente a partir do grupo consistindo de O, N, e S, em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado;

o termo "halo" se refere a cloro, fluoro, bromo, ou iodo;

o termo "haloalquila" se refere a um grupo alquila substituído por 1 a 6 grupos halo;

o termo "haloalcóxi" se refere a um grupo alcóxi substituído por 1 a 6 grupos halo;

o termo "cicloalquila" se refere a um grupo hidrocarboneto cíclico saturado alifático o qual tem 3 a 7 átomos de carbono;

o termo "grupo carbocíclico alifático" se refere a um radical de um anel de hidrocarboneto monocíclico alifático ou de um sistema de anéis de hidrocarboneto alifático tendo a partir de 2 até 4 anéis fundidos, em que o referido anel de hidrocarboneto monocíclico tem 3 a 8 átomos de carbono, e adicionalmente em que cada um dos anéis formando o

referido sistema de anéis de hidrocarboneto tem de modo independente 3 a 8 átomos de carbono;

o termo "benzocicloalquila" se refere a uma cicloalquila como definida acima, cuja cicloalquila é fundida a um anel de fenila;

o termo "cicloalcóxi" se refere a um grupo -O-cicloalquila, em que o grupo cicloalquila é como definido acima;

o termo "cicloalquiltio" se refere a um grupo -S-cicloalquila, em que o grupo cicloalquila é como definido acima;

o termo "alquinila" se refere a um hidrocarboneto acíclico alifático insaturado incluindo grupos de cadeia reta e/ou de cadeia ramificada, compreendendo no mínimo uma ligação tripla carbono a carbono e opcionalmente compreendendo uma ou mais ligações duplas carbono a carbono, em que o grupo alquinila é adicionalmente definido como tendo 2 a 20 átomos de carbono;

o termo "arilalquenila" se refere a um grupo C₂₋₁₀ alquenila substituído por um grupo C₆₋₁₄ arila, como definido acima;

o termo "arilalquinila" se refere a um grupo C₂₋₁₀ alquinila substituído por um grupo C₆₋₁₄ arila, como definido acima;

o termo "ariltio" se refere a um grupo -S-arila, em que o grupo arila é como definido acima;

o termo "heteroariltio" se refere a um grupo -S-heteroarila, em que o grupo heteroarila é como definido acima;

o termo "haloarila" se refere a um grupo arila o qual é substituído por 1 a 6 grupos halo, em que o grupo arila e os grupos halo são como definido acima, e adicionalmente em que os grupos halo são selecionados de modo independente;

o termo "heteroarilóxi" se refere a um grupo -O-heteroarila, em que o grupo heteroarila é como definido acima;

o termo "heteroarilalcóxi" se refere a um grupo C₁₋₁₀ alcóxi, como definido acima, substituído por um grupo heteroarila, como

definido acima.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um inibidor seletivo da LSD1 de Fórmula 2, como definido na reivindicação 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

11. Uso de um inibidor seletivo da LSD1 de Fórmula 2, como definido na reivindicação 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratar ou prevenir câncer.

12. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.