



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 15-257606- -00000-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 1 - 5

SOLICITUI
PATENTE DE INV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-108123- -00009-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios 1 - 5

21. EXPEDIE

54. TÍTULO

**“COMPUESTOS DE
(HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO
INHIBIDORES DE LSD1”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 213/74**

71. SOLICITANTE **ORIZON GENOMICS, S.A.**

DOMICILIO **CORNELLÀ DE LLOBREGAT, ESPAÑA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **28 OCT 2015**

(FORMA P 10)



No. 14-108123-00009-0000

adhesivo de radicación

Fecha 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 1, 5

Trámite: 11
Evento: 378

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-257606-00000-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1, 5

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ORIZON GENOMICS, S.A.

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número 39.690.713

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
España	C/Sant Ferran, 74, E-08940 Cornellá de Llobregat, España.	Cornellá de Llobregat
Dirección Electrónica		Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		3264270
Fax		
6069701		

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

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de Identificación

53.215

Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica		Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		3264270
No. Fax		
6069701		

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

4. Datos del Trámite

CONVERSIÓN

Expediente No.

De: _____

A: _____

DIVISIÓN

Expediente No.

14-108.123

No. Divisionales

1

FUSIÓN

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No. 15-116927

Fecha: Octubre 27, 2015

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre y apellidos

C.C. 39.690.713 de Usaquén

Identificación

Representante
Apoderado

Firma

53.215

Tarjeta Profesional

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>2</u>
--	---------------------------	-----------------

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código	2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicator:			
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA			
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:	
Expediente: 14 - 108123 - 9 - 15 - 257606 - 0 -		Solicitante / <i>Quejoso / Demandante /</i> otros.	
Prueba excluida: <u>CO</u>			
Nº. de Pruebas excluidas: <u>1</u>			
Fecha de emisión de la Prueba:			
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO			
Nº. de bloque:		Otras especificaciones:	
Nº. de rodante:			
Nº. de estante:			
Nº. de archivador:			
Nº. de entrepaño:			
Nº. de gaveta:			
Nº. de caja:			
IMPORTANTE: - El material gráfico <i>o especial</i> que se encuentra <i>dentro o anexo</i> a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.			
Observaciones:		Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro	
<u>El cd contiene</u> <u>6 archivos en formato pdf</u> <u>procesados y cargados al sistema</u> <u>Andres</u>		Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro	

JE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 116927

Bogotá D.C., Octubre 27 de 2015 - 10:28:04

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	698959262	26/10/2015	8.076.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			<u>\$478.000.00</u>

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-108123- -00009-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 1-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-257606- -00000-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 27 de 2015 - 10:28:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 116926

Bogotá D.C., Octubre 27 de 2015 - 10:28:04

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	698959262	26/10/2015	8.076.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
45 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	1.440.000.00
			<u>\$1.440.000.00</u>

SON: **UN MILL & OACUTE;N CUATROCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-108123- -00009-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4 - 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-257606- -00000-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4 - 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 27 de 2015 - 10:28:24



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-108123-00009-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios 4-5

NA

PATENTE DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-257606-00000-0000

Fecha: 2015-10-28 17:09:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 4-5

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

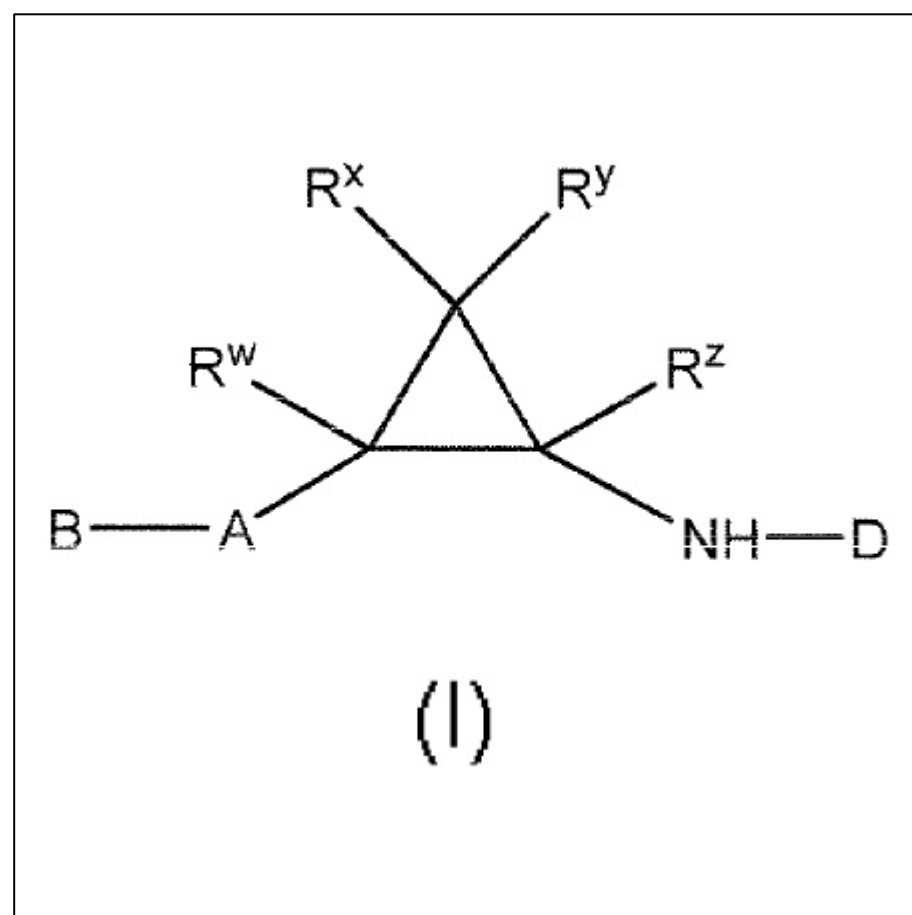
(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de (hetero)arilciclopropilamina, incluyendo en particular los compuestos de la fórmula I como se describe y define en el presente documento, y a su uso en terapia, incluyendo, por ejemplo, en el tratamiento o prevención del cáncer, una enfermedad o afección neurológica o una infección viral.

SECTOR: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos con actividad biológica para la prevención y el tratamiento del cáncer, enfermedades neurológicas e infecciones virales.

COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1

La invención se refiere a compuestos de (hetero)arilciclopropilamina, particularmente a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib y Ic, más particularmente compuestos de las fórmulas I y Ia, como se describe y define en el presente documento, y su uso en terapia, incluyendo, *por ejemplo*, en el tratamiento o prevención de cáncer, una enfermedad neurológica o una infección viral.

La expresión de un gen aberrante en tejido afectado en comparación con tejido normal, es una característica común de muchas enfermedades en seres humanos. Esto es cierto para cáncer y muchas enfermedades neurológicas que se caracterizan por cambios en los patrones de expresión génica. Los patrones de expresión génica se controlan en múltiples niveles en las células. El control de la expresión génica puede ocurrir a través de modificaciones de ADN: la metilación de promotor del ADN se asocia con supresión de expresión génica. Varios inhibidores de la metilación del ADN están aprobados para uso clínico, incluyendo el éxito en ventas VidazaTM. Otra clase de modificaciones implican a las histonas, que forman la estructura proteica normalmente asociada al ADN (enrollado alrededor de las mismas) en las células eucarióticas. Las histonas desempeñan un papel crucial en la organización del ADN y el enrollamiento y desenrollamiento regulado del ADN alrededor de las histonas es crucial para controlar expresión génica, normalmente el ADN enrollado no es accesible para transcripción de genes. Se han descubierto numerosas modificaciones de histonas, incluyendo acetilación de histonas, metilación de lisina de las histonas, metilación de la arginina de las histonas, ubiquitinación de histonas y sumoilación de histonas, muchas de las cuales modifican la accesibilidad al ADN asociada por la maquinaria de transcripción de las células. Estas marcas en las histonas sirven para reclutar diversos complejos proteicos involucrados en la transcripción y la represión. Un número creciente de estudios pintan una imagen intrincada de cómo varias combinaciones de marcas en las histonas controlan la expresión génica de forma específica para el tipo de célula y se ha acuñado un nuevo término para capturar este concepto: el código de histona.

La marca en las histonas prototipo es la acetilación de histona. La histona acetil transferasa y las histona desacetilasas son máquinas catalíticas involucradas en la modulación de esta marca en las histonas, aunque típicamente estas enzimas son parte de complejos multiproteicos que contienen otras proteínas involucradas en la lectura y modificación de las marcas de las histona. Los componentes de estos

complejos proteicos típicamente son específicos para el tipo de célula y típicamente comprenden reguladores de la transcripción, represores, co-represores, receptores asociados con modulación de la expresión génica (por ejemplo, receptor de estrógenos o andrógenos). Los inhibidores de la histona desacetilasa alteran el perfil
 5 de acetilación de las histonas de la cromatina. De acuerdo con esto, los inhibidores de la histona desacetilasa como Vorinostat (SAHA), Trichostatina A (TSA) y se ha demostrado que muchos otros alteran la expresión génica en diversos modelos de animales *in vitro* e *in vivo*. Clínicamente, los inhibidores de la histona desacetilasa han mostrado actividad en el ámbito del cáncer y están siendo investigados para
 10 indicaciones oncológicas, así como para afecciones neurológicas y otras enfermedades.

Otra modificación implicada en la regulación de la expresión génica es la metilación de histonas, incluyendo metilación de lisina y arginina. El estado de metilación de las
 15 lisinas de la histona recientemente se ha mostrado que es importante para regular dinámicamente la expresión génica.

Un grupo de enzimas conocidas como histona lisina metil transferasas e histona lisina desmetilasas están involucradas en las modificaciones de las lisinas en las
 20 histonas. Recientemente se ha descubierto que una enzima humana particular histona lisina desmetilasa denominada Desmetilasa Específica de Lisina-1 (LSD1) (Shi *et al.* (2004) *Cell* 119:941), está involucrada en esta modificación de histona crucial. La LSD1 tiene un grado substancial de similitud estructural e identidad / homología de aminoácidos con las poliamina oxidasas y las monoamina oxidasas,
 25 todas las cuales (es decir, MAO-A, MAO-B y LSD1) son amina oxidasas dependientes de flavina que catalizan la oxidación de enlaces de nitrógeno-hidrógeno y/o enlaces nitrógeno-carbono. La LSD1 se ha reconocido como una diana interesante para el desarrollo de nuevos fármacos para tratar el cáncer, enfermedades neurológicas y otras afecciones.

30

Se sabe los compuestos que contienen ciclopropilamina inhiben una serie de dianas médicamente importantes, incluyendo amina oxidasas como la monoamino oxidasa A (MAO-A; o MAOA), la monoamino oxidasa B (MAO-B; o MAOB), y la desmetilasa específica de Lisina-1 (LSD1). Se sabe que la tranilcipromina (también conocida
 35 como 2-fenilciclopropilamina), que es el ingrediente activo de Parnate® y uno de los ejemplos mejor conocidos de una ciclopropilamina, inhibe todas estas enzimas. Ya que la inhibición de la MAO-A puede provocar efectos secundarios indeseables, sería deseable identificar derivados de ciclopropilamina que exhiben una potente actividad

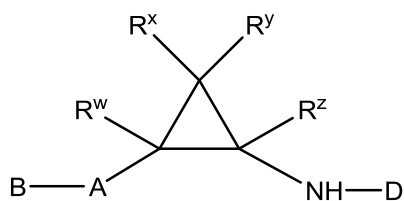
inhibitoria de LSD1 mientras que carezcan o tengan una actividad inhibitoria de MAO-A sustancialmente reducida.

En vista de la falta de tratamientos adecuados para condiciones tales como cáncer y neurodegeneración, hay una necesidad desesperada por fármacos que modifican la enfermedad y fármacos que trabajan al inhibir blancos novedosos. De esta manera, hay necesidad por el desarrollo de inhibidores de LSD1, particularmente aquellos que inhiben selectivamente al LSD1.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la identificación de compuestos y su uso para tratar o prevenir enfermedades. La invención proporciona compuestos de (hetero)arilciclopropilamina, incluyendo los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib y Ic, y particularmente los compuestos I, Ia y Ia-1, como se describe y define en el presente documento. La presente invención particularmente proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib y Ic, y particularmente un compuesto de las Fórmulas I, Ia y Ia-1, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente un compuesto de las Fórmulas I, Ia o Ia-1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y sus usos para tratar enfermedades. Un uso del compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic es para tratar o prevenir cáncer. Otro uso para el compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic es inhibir LSD1. La invención de esta manera se refiere a un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente un compuesto de las Fórmulas I, Ia o Ia-1, para utilizar en el tratamiento o prevención de enfermedad en humanos. La presente invención además se refiere a un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente un compuesto de las Fórmulas I, Ia y Ia-1, para usar en tratar o prevenir cáncer. La presente invención además se refiere a un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente un compuesto de las Fórmulas I, Ia y Ia-1, para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad neurológica. La presente invención además se refiere a un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente un compuesto de las Fórmulas I, Ia e Ia-1, para utilizar en tratar o prevenir una infección viral.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



en donde:

A es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o dicho heteroarilo está opcionalmente
5 sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

E es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o dicho heteroarilo está opcionalmente
sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})-, alquilenos C_{1-4} o heteroalquilenos C_{1-4} ;

10 D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de C, en donde dicho grupo
cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R^3 y está además opcionalmente sustituido
con uno o más R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo opcionalmente:

15 (a) está fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6
miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados
independientemente de N, O y S, en donde dicho fenilo fusionado o dicho anillo
heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más
 R^5 ; o

20 (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos de carbono
del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a
independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

25 (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3
a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene
de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en
donde dicho segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo a través de un solo
átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está
opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

30 cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo
 C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano,
sulfínilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi,
carbamato y urea;

35 cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo
 C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano,
sulfínilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi,

carbamato y urea;

cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, -alquileo $C_{1-4}-NR^7R^8$, -alquileo $C_{1-4}-NHOH$, -alquileo $C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, -alquileo $C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, -alquileo $C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, -alquileo $C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, -alquileo $C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, -alquileo $C_{1-4}-OH$ y -alquileo $C_{1-4}-CONR^7R^8$;

cada R^4 y cada R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8} , halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ;

cada R^5 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

cada R^7 y cada R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} , o R^7 y R^8 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos de C en dicho anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en donde uno o más átomos de S en dicho anillo heterocíclico, de estar presentes, están opcionalmente oxidados para formar de manera independiente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , ciclilo y ciclilalquilo C_{1-8} , en donde dicho ciclilo o el grupo ciclilo comprendido en dicho ciclilalquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , halo, alcoxi C_{1-8} , hidroxilo y $-NR^{12}R^{13}$;

cada R^{12} y cada R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ;

cada R^{14} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea; y

cada R^W , R^X , R^Y y R^Z se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y

2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol.

Además se prefiere que el compuesto 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol se excluya.

5

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, en donde R^w , R^x , R^y y R^z son cada uno hidrógeno, es decir un compuesto de la fórmula Ia:

10



Ia

en donde:

15

A es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

20

E es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})-, alquilenos C_{1-4} o heteroalquilenos C_{1-4} ;

D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R^3 y está además opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo opcionalmente:

25

(a) está fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde dicho fenilo fusionado o dicho anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

30

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

35

(c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en

donde dicho segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo a través de un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

5 cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

10 cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

15 cada R³ se selecciona independientemente de -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -alquilenos C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquilenos C₁₋₄-NHOH, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquilenos C₁₋₄-OH y -alquilenos C₁₋₄-CONR⁷R⁸;

20 cada R⁴ y cada R⁶ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₈, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈;

25 cada R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

30 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈ e hidroxialquilo C₁₋₈, o R⁷ y R⁸ están unidos entre sí para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos de C en dicho anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en donde uno o más átomos de S en dicho anillo heterocíclico, de estar presentes, están opcionalmente oxidados para
35 formar de manera independiente grupos SO o grupos SO₂, y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , ciclilo y ciclilalquilo C_{1-8} , en donde dichos ciclilo o el grupo ciclilo comprendido en dicho ciclilalquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

5

cada R^{11} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , halo, alcoxi C_{1-8} , hidroxilo y $-NR^{12}R^{13}$;

cada R^{12} y cada R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ;

10

cada R^{14} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

15

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

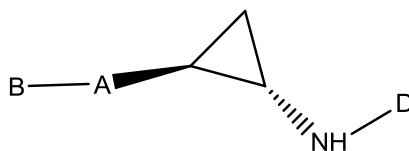
2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol.

20

Además se prefiere que el compuesto 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol se excluya.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula **la** como se ha definido anteriormente, en donde los sustituyentes del grupo ciclopropilo $-A-B$ y $-NH-D$ están en la configuración *trans*-, es decir un compuesto de la fórmula **la-1**:

25



la-1

en donde los grupos y variables de la fórmula **la-1**, incluyendo A, B, D, E, L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} , son como se ha definido anteriormente en relación a un compuesto de la fórmula **la**, con la condición de que los siguientes compuestos se excluyan:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y

35

2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol.

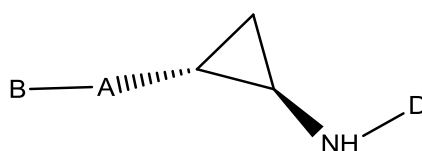
Además se prefiere que el compuesto 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol se excluya.

5

La representación química anterior para un compuesto de la fórmula Ia-1 no pretende indicar absoluta estereoquímica de los dos centros quirales en el anillo ciclopropilo, sino solo su estereoquímica relativa (que es trans).

De esta manera, un compuesto de la fórmula Ia-1 puede igualmente representarse como

10



Un compuesto de la fórmula Ia-1, por lo tanto, se refiere al isómero trans ópticamente activo individual así como a cualquiera mezcla de los mismos.

15

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I como se ha definido anteriormente en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} , con la condición de que al menos uno de R^w , R^x , R^y y R^z no sea hidrógeno; ese compuesto se denomina compuesto de fórmula Ib a continuación. En una realización más preferida, R^w se selecciona de halo y alquilo C_{1-4} , preferentemente de fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno. Un compuesto de fórmula I en donde R^w se selecciona de halo y alquilo C_{1-4} , preferentemente de fluoro y metilo, y cada uno de R^x , R^y y R^z es hidrógeno, se denomina compuesto de la fórmula Ic a continuación.

20

25

También incluidos dentro del alcance de la invención están todos los isómeros, incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic (como se define en el presente documento). Todas las sales y todos los solvatos, de preferencia sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic también se abarcan dentro del alcance de la invención. Además, todas las formas físicas (incluyendo formas amorfas y cristalinas) de cualquiera de estos compuestos también entran dentro del alcance de la invención. Cualquier referencia a un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, respectivamente, deberá interpretarse, a menos que se indique de otra forma, como una referencia a un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-

30

35

1, Ib o Ic (respectivamente), cualquier isómero de los mismos (incluyendo cualquier estereoisómero de los mismos o cualesquiera mezclas de los mismos), cualquiera de sus sales (incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables), cualquier solvato de los mismos (incluyendo cualquiera de sus solvatos farmacéuticamente aceptables), y cualquier forma física de los mismos.

Los compuestos de la fórmula Ia, incluyendo también los compuestos de la fórmula Ia-1, son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención. Los compuestos más preferidos de la invención son los compuestos de la fórmula Ia-1.

Cualquier dibujo químico o fórmula dado en el presente documento se pretende que represente formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras ilustradas por las fórmulas en el presente documento dadas excepto porque uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (de preferencia con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imagen [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de substrato o fármaco, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser preferido particularmente para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir ^2H) puede dar como resultado ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosis reducidos. Particularmente se prefieren las formas deuteradas de los compuestos de la invención, es decir un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib y Ic anteriores en las que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con deuterio. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención en general pueden prepararse al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritas a continuación al sustituir un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado. Además de la forma no marcada, todas las formas isotópicamente marcadas de los

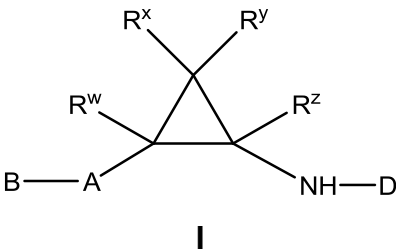
compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic se incluyen dentro del alcance de la invención.

En un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ib o Ic los sustituyentes –A-B y–NH-D en el grupo ciclopropilo de preferencia están en la configuración *trans*.

Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic son inhibidores potentes de LSD1 y por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad asociada con LSD1.

La invención proporciona de esta manera una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I

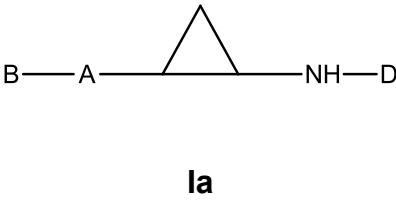


en donde los grupos y variables en la fórmula I, incluyendo A, B, D, R^w, R^x, R^y y R^z, son como se ha definido anteriormente, con la condición de que los siguientes compuestos se excluyan:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ia

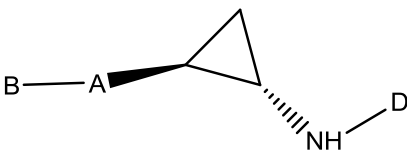


en donde los grupos y variables de la fórmula Ia, incluyendo A, B, y D, son como se ha definido anteriormente, con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

- 5 2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 10 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ia-1



Ia-1

- 15 en donde los grupos y variables en la fórmula Ia-1, incluyendo A, B, y D, son como se ha definido anteriormente, con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

- 20 2-((2- fenilciclopropil)cicloheptanol, y
2-((2- fenilciclopropil)ciclopentanol;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

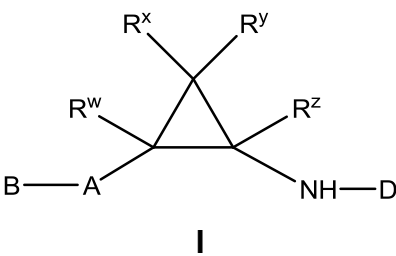
- 25 Realizaciones preferidas de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic, por ejemplo para utilizar en las composiciones de la invención, se definen y describen en el presente documento a continuación con más detalle.

- En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o prevenir una
30 enfermedad que comprende administrar a un paciente (de preferencia un ser humano) que requiera este tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha descrito anteriormente o como se define en sus realizaciones descritas a continuación) efectivo para tratar o prevenir dicha enfermedad. En una realización, esta enfermedad es una enfermedad
35 asociada con LSD1.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha descrito anteriormente o como se ha definido en sus realizaciones como se describe a continuación) para utilizar como un medicamento.

5 En una realización más específica, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con LSD1.

De esta manera, en una realización, la invención proporciona un compuesto de la
10 fórmula I



15 en donde los grupos y variables en la fórmula I, incluyendo A, B, D, R^w, R^x, R^y y R^z, son como se ha definido anteriormente, con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

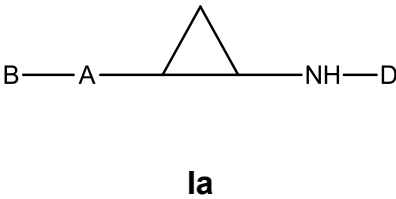
2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y

20 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

para utilizar como medicamento.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia

25



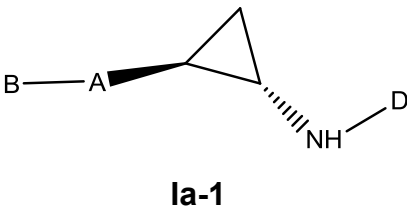
en donde los grupos y variables en la fórmula Ia, incluyendo A, B, y D, son como se
30 ha definido anteriormente, con la condición de que los siguientes compuestos se excluyan:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y

2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

para utilizar como medicamento.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia-1



10 en donde los grupos y variables en la fórmula Ia-1, incluyendo A, B, y D, son como se ha definido anteriormente, con la condición de que los siguientes compuestos se excluyan:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

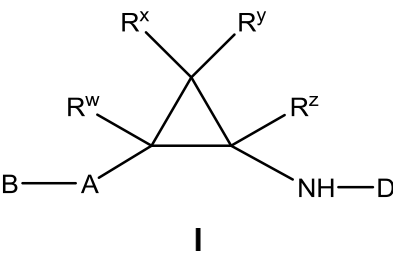
15 para utilizar como medicamento.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un método para inhibir la actividad LSD1 que comprende administrar, a un paciente que requiere el tratamiento, una cantidad de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic suficiente para inhibir la actividad LSD1, De preferencia, el paciente es un ser humano. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic como se define en el presente documento para utilizar como un inhibidor LSD1, Realizaciones preferidas de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para utilizar en el presente documento son como se describe con más detalle a continuación.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o prevenir el cáncer, que comprende administrar, a un paciente (de preferencia un ser humano) que requiera dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o como se define en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento), suficiente para tratar o prevenir este cáncer. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un método para tratar o prevenir un cáncer en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (por ejemplo,

leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia de células pilosas), linfoma y mieloma, que comprende administrar a un paciente (de preferencia un ser humano) que requiere ese tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o como se define en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) suficiente para tratar o prevenir este cáncer. En un aspecto aún más preferido, el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cerebro, colorrectal, pulmonar, de mama, piel y de sangre. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de próstata. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de pulmón. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de cerebro. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia, incluyendo por ejemplo leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia de células pilosas). En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de mama. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer colorrectal. En un aspecto específico, el cáncer es linfoma. En un aspecto específico, el cáncer es mieloma. En una realización preferida, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic suficiente para tratar o prevenir el cáncer. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic en una cantidad suficiente para inhibir LSD1, En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de la lisina-4 de la histona-3, En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3, Aunque la presente invención se refiere tanto a tratamiento como a la prevención de cáncer, el tratamiento de cáncer se prefiere en particular.

De esta manera, en una realización, la invención proporciona un método para tratar o prevenir cáncer que comprende administrar, a un paciente (de preferencia un ser humano) que requiere de este tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de la Fórmula I

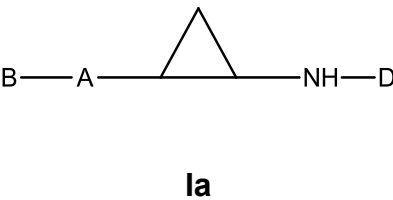


en donde los grupos y variables en la fórmula I, incluyendo A, B, D, R^w, R^x, R^y y R^z,
5 son como se ha definido anteriormente, con la condición que los siguientes
compuestos se excluyan:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol.

10

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar o prevenir cáncer
que comprende administrar, a un paciente (de preferencia un ser humano) que
requiera dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de la fórmula
la



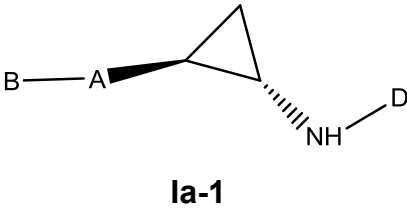
15

en donde los grupos y variables en la fórmula Ia, incluyendo A, B, y D, son como se
ha definido anteriormente, con la condición que los siguientes compuestos se
20 excluyan:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol.

25

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar o prevenir cáncer,
que comprende administrar, a un paciente (de preferencia un ser humano) que
requiera dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de la
Fórmula Ia-1



30

en donde los grupos y variables en la fórmula Ia-1, incluyendo A, B, y D, son como se ha definido anteriormente, con la condición que los siguientes compuestos se excluyan:

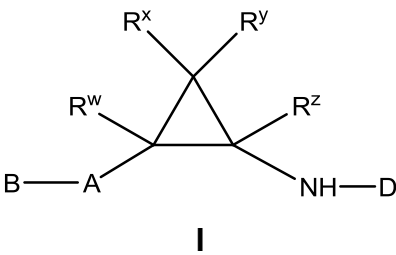
- 5 2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o como se define en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento), para utilizar en el tratamiento o prevención de cáncer. En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, para utilizar en el tratamiento o prevención de un cáncer en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células pilosas), linfoma y mieloma. En un aspecto más específico, el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cerebro, colorrectal, pulmonar, de mama, piel y cáncer de la sangre. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de próstata. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de pulmón. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer del cerebro. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de la sangre (*por ejemplo*, leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células pilosas). En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de mama. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer colorrectal. En un aspecto específico, el cáncer es linfoma. En un aspecto específico, el cáncer es mieloma. En una realización preferida, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic suficiente para tratar o prevenir el cáncer, se administra. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic es una cantidad suficiente para inhibir LSD1, En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de la lisina-4 de la histona-3, En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para

modular niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3.

De esta manera, en una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I

5



en donde los grupos y variables en la fórmula I, incluyendo A, B, D, R^w , R^x , R^y y R^z , son como se ha definido anteriormente, con la condición que los siguientes compuestos se excluyan:

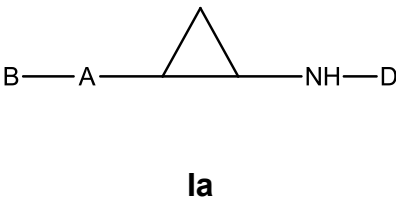
10

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

15

para utilizar en el tratamiento o prevención de cáncer.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia



20

en donde los grupos y variables en la fórmula Ia, incluyendo A, B, y D, son como se ha definido anteriormente, con la condición que los siguientes compuestos se excluyan:

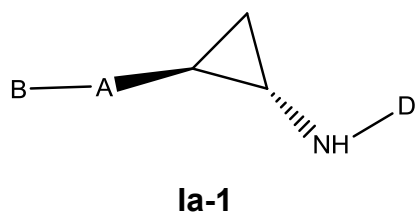
25

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

para utilizar en el tratamiento o prevención de cáncer.

30

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia-1



5 en donde los grupos y variables en la fórmula Ia-1, incluyendo A, B, y D, son como se ha definido anteriormente, con la condición que los siguientes compuestos se excluyan:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

10 para utilizar en el tratamiento o prevención de cáncer.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad neurológica (por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa) que
15 comprende administrar, a un paciente que requiere este tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento), suficiente para tratar o prevenir la enfermedad neurológica. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un método para tratar o prevenir
20 una enfermedad neurológica en el que la enfermedad neurológica se selecciona de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal, en particular de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy, que
25 comprende administrar a un paciente (de preferencia un ser humano) que requiere dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o como se define en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) suficiente para tratar o prevenir esta enfermedad neurológica. En una realización preferida, el método comprende
30 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic suficiente para tratar o prevenir la enfermedad neurológica. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic es una cantidad suficiente para inhibir LSD1, En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una
35 cantidad suficiente para modular niveles de metilación de histona. En otro aspecto

preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de la lisina-4 de la histona-3, En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3.

5

En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad neurológica (por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa). En una realización, la enfermedad neurológica se selecciona de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal, en particular de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy. En una realización preferida, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic suficiente para tratar o prevenir la enfermedad neurológica se administra. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic es una cantidad suficiente para inhibir LSD1, En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de la lisina-4 de la histona-3, En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3.

25

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o prevenir una infección viral que comprende administrar a un paciente que lo requiera (de preferencia un ser humano) una cantidad de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) suficiente para tratar o prevenir la infección viral. En un aspecto relacionado, la invención también proporciona un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) para utilizar en tratar o prevenir una infección viral. En una realización específica, la infección viral es una infección por virus herpes. En una realización más específica, la infección de virus herpes es causada por y/o asociada con un virus herpes seleccionado de HSV-1, HSV-2, y virus de Epstein-Barr. En otra realización, la infección viral está causada por y/o asociada con VIH. En otra realización, la infección viral está causada por y/o

30

35

asociada con un Hepadnavirus (es decir, un virus de la familia *Hepadnaviridae*), en particular el virus de Hepatitis B (VHB). En otra realización, la infección viral está provocada por y/o asociada con Flavivirus (es decir un virus de la familia *Flaviviridae*), particularmente el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus del Dengue o el virus de la encefalitis japonesa y, más preferentemente, VHC. En una realización aún más específica, la invención proporciona un método para tratar o prevenir la reactivación viral después de latencia, el método comprende administrar a un individuo (de preferencia un ser humano) un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento). De acuerdo con esto, la invención también proporciona un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) para utilizar en prevenirle tratamiento o la prevención de la reactivación viral después de latencia. En una realización específica, el virus que se reactiva es un virus herpes. En una realización más específica, el virus herpes que se reactiva se selecciona de HSV-1, HSV-2, y el virus de Epstein-Barr. En una realización aún más específica, el virus que se reactiva es HSV. En una realización específica adicional, el virus que se reactiva es VIH.

20

En todavía otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer. En una realización preferida, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células pilosas), linfoma y mieloma.

30

En todavía otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad neurológica (por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa). En una realización preferida la enfermedad neurológica se selecciona de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica,

35

demencia con cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal, en particular de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy.

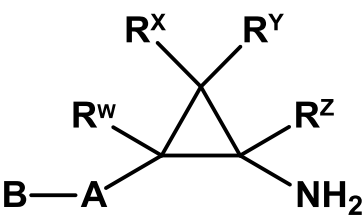
5 En todavía otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección viral. En una
10 realización preferida, la infección viral es una infección de virus herpes (por ejemplo, una infección de herpes provocada por y/o asociada con un virus herpes seleccionado de HSV-1, HSV-2, y virus de Epstein-Barr) o una infección viral provocada por y/o asociada con VIH (HIV). En otra realización preferida, la infección viral es provocada por y/o asociada con Hepadnavirus, particularmente virus de Hepatitis B (VBH). En otra realización, la infección viral es provocada por y/o
15 asociada con un Flavivirus, en particular virus de Hepatitis C (VHC), virus de fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de Dengue o virus de la encefalitis Japonesa y más preferentemente VHC.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de las
20 Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se ha definido anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en el presente documento) para la fabricación de un medicamento en el tratamiento o prevención de reactivación viral después de latencia. En una realización preferida, el virus que se reactiva es un virus herpes (por ejemplo, HSV-1, HSV-2, o virus de Epstein-Barr), HSV, o VIH.

25

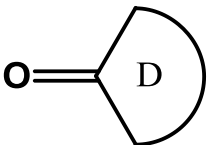
En todavía otro aspecto, la invención proporciona un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, el método comprende seleccionar o proporcionar un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic como se define en el presente documento y determinar la capacidad del compuesto para inhibir LSD1 y
30 MAO-A y/o MAO-B, en que un compuesto que inhibe LSD1 en una mayor proporción que MAO-A y/o MAO-B se identifica como un inhibidor selectivo de LSD1, El compuesto de este aspecto que es un inhibidor LSD1 puede usarse para tratar una enfermedad, en particular una enfermedad humana.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en donde A, B, R^W , R^X , R^Y , R^Z tiene los significados descritos anteriormente en relación a un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula III



III

5

en donde D tiene el significado descrito anteriormente en relación con un compuesto de la fórmula I y en donde los grupos R^3 en el anillo D están opcionalmente protegidos con un grupo protector, en presencia de un agente reductor, seguido de la eliminación de cualquier grupo protector que pueda estar presente. El agente reductor puede ser, por ejemplo, un borohidruro, tales como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

10

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que habitualmente entiende un experto en la técnica a la cual pertenece esta invención. Aunque en la práctica o prueba de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen a métodos y materiales adecuados. En el caso de conflicto, la presente especificación, incluyendo definiciones, será la que predomine. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

20

Otras características y ventajas de la invención serán aparentes de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

25

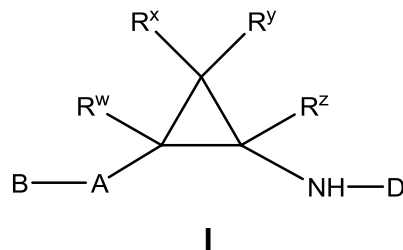
La presente invención se refiere a la identificación de compuestos y su uso para tratar y prevenir enfermedades.

30

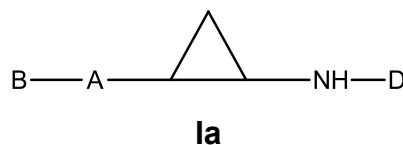
La presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las Fórmulas I, Ia,

la-1, lb o lc y un excipiente farmacéuticamente aceptable y su uso para tratar enfermedades. Un uso de los compuestos de las Fórmulas I, la, la-1, lb e lc es para tratar cáncer.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I



- 10 En un compuesto de la fórmula I, cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} . En una realización, cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro y alquilo C_{1-4} , de preferencia de hidrógeno, fluoro y metilo. En otra realización, cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno y fluoro. En otra realización, R^w es fluoro y cada R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; de preferencia, R^w es fluoro y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno. En otra realización, R^z es fluoro y cada R^w , R^x y R^y se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; de preferencia, R^z es fluoro y cada R^w , R^x y R^y es hidrógeno. En otra realización, R^w y R^z son fluoro y cada R^x y R^y se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; de preferencia R^w y R^z son fluoro y cada R^x y R^y es hidrógeno. En una realización preferida, R^w se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} , de preferencia de hidrógeno, fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno. En una realización más preferida, cada R^w , R^x , R^y y R^z es hidrógeno. Un compuesto de la fórmula I en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z es hidrógeno, es un compuesto de la fórmula la, que puede ilustrarse como sigue:

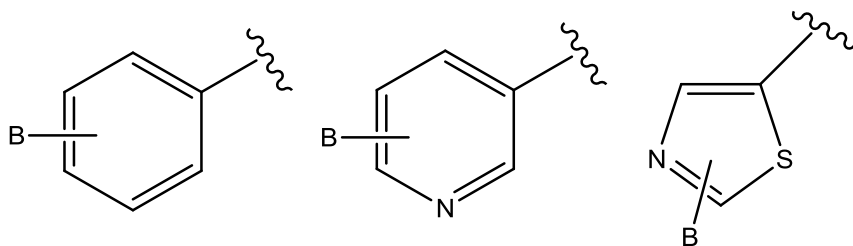


- En otra realización, en un compuesto de la fórmula I cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} , con la condición de que al menos uno no sea hidrógeno, este es un compuesto de la fórmula lb. En una realización más preferida, R^w se selecciona de halo y alquilo C_{1-4} , de preferencia fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno. Un compuesto de la fórmula I en donde R^w se selecciona de halo y alquilo C_{1-4} , de preferencia fluoro y metilo y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno, es un compuesto de la fórmula lc. De preferencia, en un

compuesto de la fórmula Ic R^w es metilo.

En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, el grupo A es arilo o heteroarilo, en las que el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

5 En una realización, A es arilo (de preferencia fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En una realización específica, A es fenilo de preferencia opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En otra realización específica, A es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En otra realización, A es heteroarilo (de preferencia heteroarilo monocíclico), opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En una realización preferida, A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde el fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . De preferencia, A es arilo monocíclico (es decir fenilo) o heteroarilo monocíclico, en donde el arilo monocíclico o el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Más preferentemente, A es fenilo, 15 piridilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, en donde A (es decir el fenilo, el piridilo, el tiofenilo, el pirrolilo, el furanilo o el tiazolilo) está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Más preferentemente, A es fenilo, piridilo, tiazolilo o tiofenilo, en donde A (es decir el fenilo, el piridilo, el tiazolilo o el tiofenilo) está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Aún más preferible, A es fenilo, piridilo o tiazolilo, en donde A está 20 opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Aún más preferible, A es fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo, como se muestra a continuación:



en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En una realización, A 25 es fenilo o piridilo, de preferencia fenilo o 3-piridilo. En otra realización, A es fenilo. En otra realización, A es piridilo, de preferencia 3-piridilo. En otra realización, A es tiazolilo, de preferencia 5-tiazolilo. En una realización, A tiene 0, 1 o 2 sustituyentes R^1 . En una realización adicional, A tiene 0 o 1 sustituyentes R^1 . En una realización adicional, A tiene 0 sustituyente R^1 . En una realización adicional, A tiene 1 o 2 30 sustituyentes R^1 . En una realización adicional, A tiene 1 sustituyente R^1 . En las realizaciones anteriormente mencionadas, en donde A tiene 0, 1 o 2 sustituyentes R^1 , el número total de sustituyentes R^1 se define, incluyendo la posibilidad de que B pueda ser R^1 . De acuerdo con esto, si A tiene 0 sustituyentes R^1 , entonces B no es R^1 .

En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, B es hidrógeno, R^1 o -L-E. En una realización, B es -L-E. En una realización preferida, B es hidrógeno o R^1 . En una realización preferida adicional, B es hidrógeno. En otra realización, B es R^1 .

5

En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 . En una realización, E es un grupo arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo o antraceniilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^2 . En otra realización, E es un grupo heteroarilo (por ejemplo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, imidazolilo o benzimidazolilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^2 . De preferencia, E es arilo monocíclico (es decir fenilo) o heteroarilo monocíclico, en donde el arilo monocíclico o el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 . En una realización, E tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^2 . En otra realización, E tiene 0, 1 o 2 sustituyentes R^2 . En otra realización, E tiene 0 o 1 sustituyente R^2 . En otra realización, E tiene 0 sustituyente R^2 . En otra realización, E tiene 1 sustituyente R^2 . De preferencia, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 . En una realización, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^2 . En otra realización, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^2 . En una realización adicional, E es fenilo opcionalmente sustituido con un R^2 . En otra realización, E es fenilo. En otra realización, E es fenilo sustituido con uno, dos o tres, de preferencia uno o dos, R^2 . En otra realización preferida, E es heteroarilo, de preferencia heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más (de preferencia uno, dos o tres) R^2 . En una realización, E es heteroarilo, de preferencia heteroarilo monocíclico. En otra realización, E es heteroarilo (de preferencia heteroarilo monocíclico) sustituido con uno, dos o tres, de preferencia uno o dos, R^2 .

En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})-, alquilenio C_{1-4} o heteroalquilenio C_{1-4} . De preferencia, el heteroalquilenio C_{1-4} es $-(CH_2)_x-NH-$ o $-(CH_2)_x-O-$, en donde x es 1, 2, 3 o 4; aún más preferible, los grupos $-(CH_2)_x-NH-$ o $-(CH_2)_x-O-$ se ligan al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo $-(CH_2)_x-$. Más preferentemente, el heteroalquilenio C_{1-4} es $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ y $-CH_2-O-$ se unen al anillo A a través del átomo O o N, respectivamente y se unen al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.

En una realización, L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-, CH₂-CH₂-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-. En una realización preferida, L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-. En una realización más preferida, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-. En una realización aún más preferida, L es un enlace o -CH₂-O-. En una realización adicional preferida, L es un enlace. En otra realización, L es -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, alquileo C₁₋₄ o heteroalquileo C₁₋₄; de preferencia, L es -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-, CH₂-CH₂-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-; más preferentemente L es -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-; aún más preferible L es -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-; aún más preferible L es -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-; y particularmente de preferencia L es -CH₂-O-. De preferencia, en todas estas realizaciones, los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se ligan al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En una realización, B es -L-E; E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- se ligan al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se ligan al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- se ligan al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- se liga al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- se liga al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace. En otra realización, B es -L-E; E es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace. En otra realización, B es -L-E; E es arilo o heteroarilo; y L es un enlace. En otra realización, B es -L-E; E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es heteroarilo (de preferencia

heteroarilo monocíclico, más preferible piridinilo), en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ; y L es $-\text{CH}_2\text{-O}-$, en donde el grupo $-\text{CH}_2\text{-O}-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$. En otra realización, B es $-\text{L-E}$; E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el

5 heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ; y L es $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})-$, alquilenilo C_{1-4} , o $-\text{CH}_2\text{-NH}-$, y más preferentemente L es $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ en donde el grupo $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ está unido al anillo A a través del átomo N y al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$. En otra realización, B es $-\text{L-E}$; E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o

10 más R^2 ; y L es $-\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2\text{-NH}-$, en donde el grupo $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ está unido al anillo A a través del átomo N y al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$.

En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , alquilenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino,

15 amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea. Cuando hay más de un R^1 como un sustituyente en el anillo A, puede ser el mismo o diferente. En una realización, cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano,

20 sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización, cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización, cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano,

25 sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi) y cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo ciclopropilo), de preferencia cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo) y alcoxi C_{1-4} (por

30 ejemplo metoxi). En otra realización, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , alquilenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino,

35 amido, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea. Cuando hay más de un R^2 como un sustituyente en el anillo E, pueden ser iguales o diferentes. En una realización, cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo

C₁₋₈, ciclilo, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida y alcoxi C₁₋₈. De preferencia, cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, ciclilo, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, N-sulfonamida y alcoxi C₁₋₈; más preferentemente cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, N-sulfonamida y alcoxi C₁₋₈. En otra realización, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halo (por ejemplo fluoro o cloro), haloalquilo C₁₋₈ (por ejemplo trifluorometilo) y sulfonamida (de preferencia N-sulfonamida). En otra realización, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈ y N-sulfonamida. En otra realización, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈ y -NR'SO₂R (en donde R y R' son como se define a continuación; de preferencia R' es H y R es alquilo C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo) o R' es H y R es fenilo opcionalmente sustituido). En otra realización, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈ y -NHSO₂R (en donde R es alquilo C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo o 4-aminofenilo), heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo piperazin-1-ilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-piridilo o 6-amino-3-piridilo)). En otra realización, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halo y haloalquilo C₁₋₈. En otra realización, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halo y haloalquilo C₁₋₄. En otra realización, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, cloro, fluoro o trifluorometilo. En una realización adicional, el anillo E se substituye con un R² y el R² es -NHSO₂R, en donde R es alquilo C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo o 2-cianofenilo), heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo piperazin-1-ilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-piridilo o 6-amino-3-piridilo).

En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de C, en donde el grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R³ y además está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir que forma una estructura puenteada), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- 5 (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carboxídico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos (es decir que forma un
- 10 ciclo espiro), y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

El grupo cicloalquilo en D, de esta manera, siempre está sustituido con cualquiera uno o dos grupos R^3 , que pueden ser iguales o diferentes y pueden colocarse en

15 cualquier posición disponible del grupo cicloalquilo, de preferencia en diferentes átomos C de anillo, pero de preferencia no en el átomo C del anillo que liga el grupo cicloalquilo con el resto de la molécula. De preferencia, el grupo R^3 (o uno de los dos grupos R^3 , si están presentes dos grupos R^3) se coloca en el átomo C más opuesto al átomo C que une el grupo cicloalquilo al resto del compuesto de la fórmula I, esto

20 significa una disposición tipo “1,4” o tipo “para” para los anillos ciclobutilo y ciclohexilo y una disposición tipo “1,3” o tipo “meta” para los anillos ciclopentilo y cicloheptilo. En una realización preferida, solo hay un grupo R^3 en el grupo cicloalquilo. El grupo cicloalquilo puede tener uno o más sustituyentes adicionales extra R^4 , que pueden ser iguales o diferentes y pueden colocarse en cualquier posición disponible del

25 grupo cicloalquilo. Adicionalmente, el grupo cicloalquilo puede fusionarse a un segundo anillo, o formar estructuras puenteadas o espiro como se definió con más detalle anteriormente.

En una realización, D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 de átomos C, de

30 preferencia un grupo ciclohexilo, en donde el grupo cicloalquilo (de preferencia ciclohexilo) tiene uno o dos sustituyentes R^3 y además está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo (de preferencia, ciclohexilo) está opcionalmente fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente

35 de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 .

En una realización preferida, D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos C,

de preferencia un grupo ciclohexilo, en donde el grupo cicloalquilo (de preferencia ciclohexilo) tiene uno o dos sustituyentes R^3 y además está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

5 En una realización más preferida, D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos C, de preferencia un grupo ciclohexilo, en donde el grupo cicloalquilo (de preferencia ciclohexilo) tiene un sustituyente R^3 y además está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

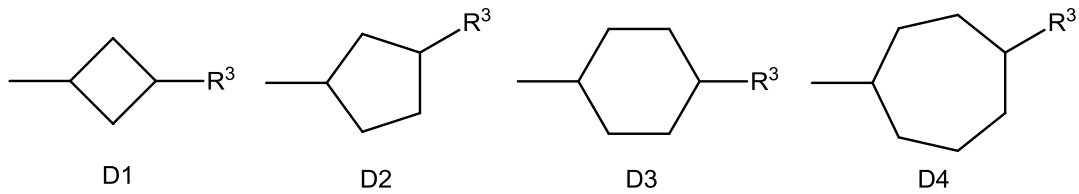
10 En una realización aún más preferida, D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos C, de preferencia un grupo ciclohexilo, en donde el grupo cicloalquilo (de preferencia ciclohexilo) tiene un sustituyente R^3 .

En otra realización, D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos C, de
15 preferencia grupo ciclohexilo, en donde el grupo cicloalquilo (de preferencia ciclohexilo) tiene uno o dos sustituyentes R^3 y además está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo (de preferencia ciclohexilo) está fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en
20 donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 .

En otra realización, D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos C, de preferencia un grupo ciclohexilo, en donde el grupo cicloalquilo tiene uno o dos
25 sustituyentes R^3 y además está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

30 En otra realización, D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos C, de preferencia un grupo ciclohexilo, en donde el grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R^3 y además está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7
35 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionado de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

En una realización preferida, D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:



5

en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 está opcionalmente sustituido con un R^3 adicional y está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ,

10

en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1 opcionalmente:

15

(a) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del anillo ciclobutilo comprendido en D1, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

20

(b) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al anillo ciclobutilo comprendido en D1 mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

25

y en donde el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 opcionalmente:

30

(a) está fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o dicho anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

35

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es

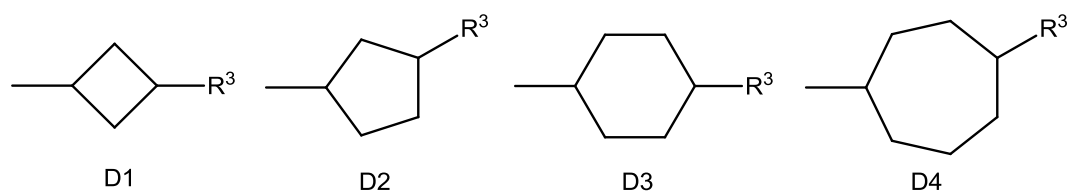
decir, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, con el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

Debe entenderse que el enlace al opuesto de R^3 mostrado en las fórmulas anteriores D1, D2, D3 y D4 denota el punto de conexión del grupo D1, D2, D3 o D4 respectivo al resto del compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic.

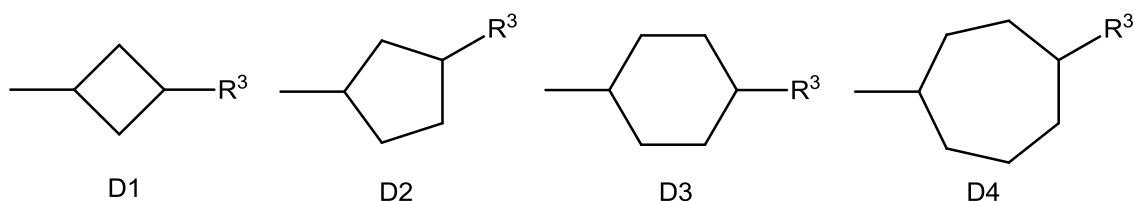
En otra realización preferida, D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:

20



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 está opcionalmente sustituido con un adicional R^3 y está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

En otra realización preferida, D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:

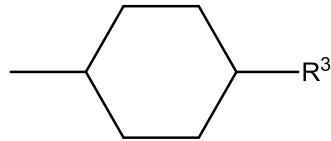


30

en los que el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en

D4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

En una realización más preferida, D es



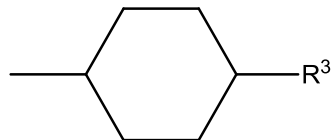
5

en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con un adicional R^3 y está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D opcionalmente:

- 10 (a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o
- 15 (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une juntos dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- 20 (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

25

En una realización aún más preferida, D es



30

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

- (a) está fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo

heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contienen 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

En una realización aún más preferida, D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

En una realización preferida adicional, D es

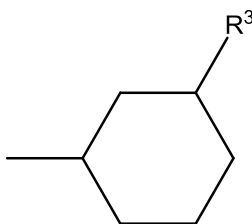


En otra realización, D es un grupo de la fórmula



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

En otra realización preferida, D es un grupo de la fórmula



En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^3 es independientemente
 5 seleccionado de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, -alquileo C_{1-4} $-NR^7R^8$, -
 alquileo C_{1-4} $-NHOH$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9COR^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9SO_2R^{10}$, -
 alquileo C_{1-4} $-NR^9COOR^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9CONR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9SO_2NR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-OH$ y -alquileo C_{1-4} $-CONR^7R^8$. Cuando R^3 es oxo (es
 10 decir un grupo de la fórmula $=O$), entonces no puede haber adicional sustituyente (ya
 sea R^3 , si un segundo R^3 está presente o R^4) en esta posición, es decir en el átomo
 C en el que se coloca el grupo oxo. Además habrá de entenderse que si R^3 en
 cualquiera de las formulas anteriores D1, D2, D3 o D4 es oxo (es decir, $=O$),
 entonces este grupo oxo se liga al anillo cicloalquilo respectivo a través de un doble
 15 enlace carbono-a-carbono. En una realización preferida, solo hay un R^3 en un
 compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**.

En una realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$,
 20 oxo, -alquileo C_{1-4} $-NR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-NHOH$, alquileo C_{1-4} $-NR^9COR^{10}$, -
 alquileo C_{1-4} $-NR^9SO_2R^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9COOR^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9CONR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9SO_2NR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-OH$ y -alquileo C_{1-4} $-CONR^7R^8$. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, oxo, -
 alquileo C_{1-4} $-NR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-NHOH$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9COR^{10}$, -alquileo
 C_{1-4} $-NR^9SO_2R^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9COOR^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9CONR^7R^8$, -
 alquileo C_{1-4} $-NR^9SO_2NR^7R^8$, y -alquileo C_{1-4} $-OH$. En una realización preferida,
 30 solo hay un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, oxo, -
 alquileo C_{1-4} $-NR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-NHOH$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9COR^{10}$, -alquileo

C_{1-4} $-NR^9SO_2R^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9COOR^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9CONR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9SO_2NR^7R^8$, y -alquileo C_{1-4} $-OH$. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 5 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 10 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 15 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 20 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 25 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 30 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 35 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-OH$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 5 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$, y $-alquileo\ C_{1-4}-OH$. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 10 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$, y $-alquileo\ C_{1-4}-OH$. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-OH$ y oxo. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

15

En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, y $-OH$. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

- 20 En una realización preferida, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$ y $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$, preferentemente, cada $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$ es $-alquileo\ C_{1-2}-NR^7R^8$. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

En una realización aún más preferida, cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$. En una realización preferida, solo hay un R^3 .

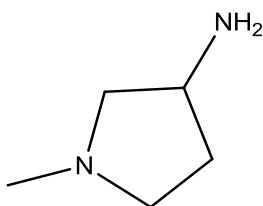
25

- 30 En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^4 y cada R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8} , halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} . De preferencia, cada R^4 y cada R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8} , halo y alcoxi C_{1-8} . Más preferentemente, cada R^4 y cada R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , halo y alcoxi C_{1-4} .

- 35 En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^7 y cada R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} , o R^7 y R^8 se unen en conjunto para formar, junto con el átomo de N al cual se ligan, un anillo heterocíclico de 3- a 7-miembros saturado que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos C en el anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en el anillo heterocíclico, de estar

presentes, están opcionalmente oxidados para formar independientemente grupos SO o grupos SO₂, y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. De preferencia, los grupos alquilo indicados anteriormente, ya sea como un grupo o parte de un grupo (por ejemplo en un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈ o hidroxialquilo C₁₋₈), son alquilo C₁₋₄, más preferentemente alquilo C₁₋₂. En una realización, cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈ (de preferencia H₂N-alquilo C₁₋₈) e hidroxialquilo C₁₋₈; de preferencia cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₄ (de preferencia H₂N-alquilo C₁₋₄) e hidroxialquilo C₁₋₄, y más preferentemente cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₂, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₂ (de preferencia H₂N-alquilo C₁₋₂) e hidroxialquilo C₁₋₂. En una realización preferida, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno.

En otra realización, R⁷ y R⁸ se ligan en conjunto para formar, junto con el átomo N al cual se unen, un anillo heterocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos C en el anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en el anillo heterocíclico, de estar presentes, están opcionalmente oxidados para formar de manera independiente grupos SO o grupos SO₂, y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En una realización específica, -NR⁷R⁸ es un grupo de la fórmula:



25

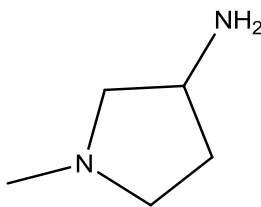
En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En una realización preferida, cada R⁹ es hidrógeno.

30 En un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ciclilo y ciclilalquilo C₁₋₈, en donde el ciclilo o el grupo ciclilo comprendida en el ciclilalquilo C₁₋₈ (es decir, cualquiera de los grupos ciclilo anteriormente mencionados, incluyendo también el grupo ciclilo que forma parte del grupo ciclilalquilo C₁₋₈) está sustituido opcionalmente

con uno o más R^{14} . En una realización, cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} y ciclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , de preferencia cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo) y arilo (de preferencia fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . En otra realización, cada R^{10} es alquilo C_{1-8} , por ejemplo alquilo C_{1-4} . En otra realización, cada R^{10} es ciclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , por ejemplo arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , de preferencia fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . Los grupos anteriormente mencionados opcionalmente sustituidos con uno o más R^{14} pueden por ejemplo estar sustituidos con uno, dos o tres R^{14} .

10

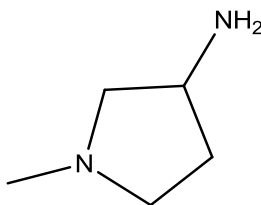
En otra realización, hay un R^3 y el R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alquileo } C_{1-4} - NR^7R^8$, en donde el grupo $-NR^7R^8$ en $-NR^7R^8$ y en $-\text{alquileo } C_{1-4} - NR^7R^8$ es $-NH_2$ o un grupo de la fórmula:



15

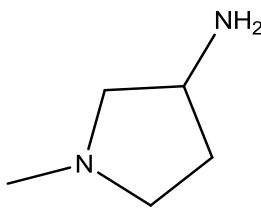
En un aspecto específico en la realización anterior, hay un R^3 y el R^3 se selecciona de $-NH_2$ y $-\text{alquileo } C_{1-4} - NH_2$, de preferencia de $-NH_2$ y $-\text{alquileo } C_{1-2} - NH_2$ (por ejemplo $-CH_2 - NH_2$, $-CH_2 - CH_2 - NH_2$ o $-CH(CH_3) - NH_2$).

20 En otra realización hay un R^3 y el R^3 es $-NR^7R^8$, en donde $-NR^7R^8$ es $-NH_2$ o un grupo de la fórmula:



25 En otra realización hay un R^3 y el R^3 es $-NH_2$.

En otra realización hay un R^3 y el R^3 es un grupo de la fórmula:

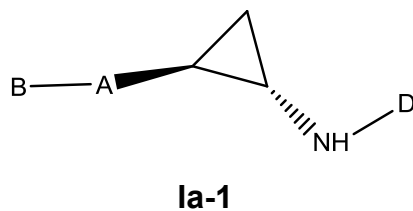


En las realizaciones anteriores así como en todas las realizaciones de los compuestos de la invención descritos a continuación, se excluyen los siguientes
5 compuestos:

2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y
2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol.

10 De preferencia, en las realizaciones anteriores así como en todas las otras realizaciones de los compuestos de la invención descritos a continuación, también se excluye el compuesto 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol.

Los sustituyentes del grupo ciclopropilo –A-B y –NH-D en un compuesto de las
15 fórmulas **I**, **la**, **lb** o **lc** de preferencia están en la configuración *trans*-. De esta manera, en una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** (incluyendo un compuesto **la**, **lb** o **lc**) en donde los grupos –A-B y –NH-D están en configuración *trans*. En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la fórmula **la** en donde los grupos –A-B y –NH-D están en
20 configuración *trans*, que es un compuesto de la fórmula **la-1**:



en donde los grupos y variables de la fórmula **la-1**, incluyendo A, B, D, E, L, R¹, R²,
25 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴, son como se ha definido anteriormente en relación a un compuesto de la fórmula **I** y **la** y en las diversas realizaciones preferidas para un compuesto de las fórmulas **I** y **la** descrito anteriormente. La representación química anterior para un compuesto de la fórmula **la-1** no pretende indicar estereoquímica absoluta de los dos centros quirales en el
30 anillo ciclopropilo, sino solo su estereoquímica relativa (que es *trans*). De esta manera un compuesto de la fórmula **la-1** por lo tanto se refiere a un isómeros *trans* ópticamente activo individual así como a mezclas de isómeros *trans*.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro y alquilo C_{1-4} , de preferencia hidrógeno, fluoro y metilo.

5

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno y fluoro.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde R^w es fluoro y cada R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; de preferencia, R^w es fluoro y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno.

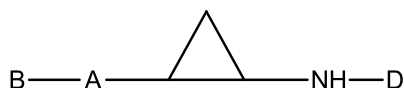
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde R^z es fluoro y cada R^w , R^x y R^y independientemente se selecciona de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; de preferencia, R^z es fluoro y cada R^w , R^x y R^y es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde R^w y R^z es fluoro y cada R^x y R^y se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; de preferencia, R^w y R^z es fluoro y cada R^x y R^y es hidrógeno.

20

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde R^w es seleccionado de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} , de preferencia de hidrógeno, fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno.

En una realización más preferida, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z es hidrógeno, es decir un compuesto de la fórmula Ia:



30

Ia

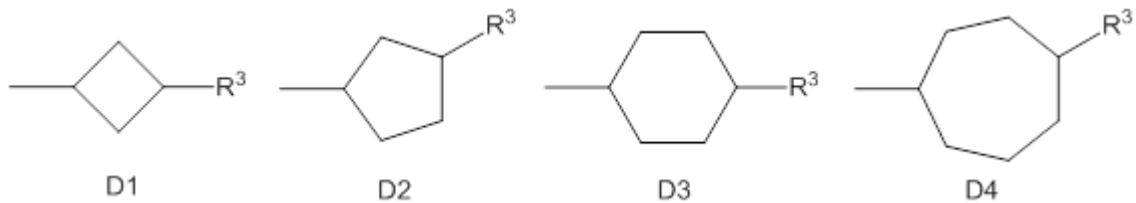
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z es independientemente seleccionado de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} con la condición de que al menos uno no sea hidrógeno, es decir un compuesto de la fórmula Ib.

35

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde R^w se selecciona de halo y alquilo C_{1-4} , de preferencia de fluoro y metilo, y cada R^x ,

R^y y R^z es hidrógeno, es decir un compuesto de la fórmula Ic. De preferencia, en un compuesto de la fórmula Ic, R^w es metilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 está opcionalmente sustituido con un R^3 adicional y además está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 opcionalmente:

- (a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 (opción (a) aplica solo a D2, D3 y D4 pero no a D1); o
- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4) mediante un solo átomo de carbono común

a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde D es



;

en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con un R^3 adicional y está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D opcionalmente:

(a) es fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferible un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y más preferentemente un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

5

(a) está fusionado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

10

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

15

(c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

20

En una realización más preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y en particular más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde D es

25



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

30

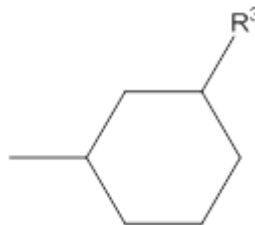
En una realización aún más preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y en particular un

compuesto de la fórmula **la-1**) en donde D es



En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**,

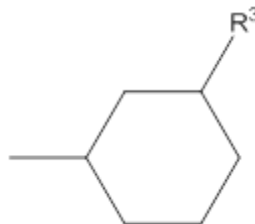
- 5 **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferible un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y en particular un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

10

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferible un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y más preferentemente un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde D es



15

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y más preferentemente un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente

20 de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, oxo , $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NHOH$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9COR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9SO_2R^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9COOR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9CONR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9SO_2NR^7R^8$, y $-alquileo\ C_{1-4}\ -OH$.

25

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y en particular más preferentemente un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona

independientemente de $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, oxo, -alquileo $\text{C}_{1-4}-\text{NR}^7\text{R}^8$, -alquileo $\text{C}_{1-4}-\text{NHOH}$, -alquileo $\text{C}_{1-4}-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, -alquileo $\text{C}_{1-4}-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, -alquileo $\text{C}_{1-4}-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, -alquileo $\text{C}_{1-4}-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, -alquileo $\text{C}_{1-4}-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, y -alquileo $\text{C}_{1-4}-\text{OH}$.

5

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OH}$, y oxo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y en particular un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, y oxo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de la fórmula **la** o **la-1**, y en particular un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{OH}$, y oxo. En una realización más específica, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; de preferencia, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferentemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , y aún más preferentemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno; y cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} y ciclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , de preferencia cada R^{10} es selecciona de alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo) y arilo (de preferencia fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . Los grupos anteriormente mencionados opcionalmente sustituido s con uno o más R^{14} pueden por ejemplo estar sustituido s con uno, dos o tres R^{14} .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más

preferentemente un compuesto de las fórmulas **la** o **la-1**, y más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, y oxo. En una realización más específica, cada R^7 y cada R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; de preferencia, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferentemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , y aún más preferentemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno; y cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} y ciclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , de preferencia cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y arilo (de preferencia fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . Los grupos anteriormente mencionados opcionalmente sustituidos con uno o más R^{14} pueden por ejemplo estar sustituidos con uno, dos o tres R^{14} .

15

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de las fórmulas **la** o **la-1**, y más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-OH$, y oxo. En una realización más específica, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; de preferencia, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferentemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , y aún más preferentemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno; y cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} y ciclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , de preferencia cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y arilo (de preferencia fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . Los grupos anteriormente mencionados opcionalmente sustituidos con uno o más R^{14} pueden por ejemplo estar sustituidos con uno, dos o tres R^{14} .

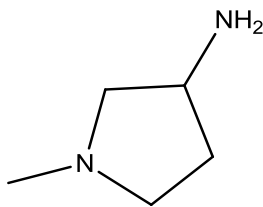
30

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de las fórmulas **la** o **la-1**, y más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, y oxo. En una realización más específica, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -

35

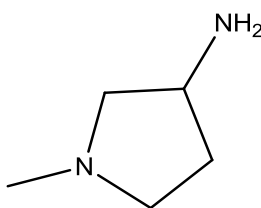
alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; de preferencia, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferentemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , y aún más preferentemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno; y cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} y ciclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , de preferencia cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y arilo (de preferencia fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . Los grupos anteriormente mencionados opcionalmente sustituidos con uno o más R^{14} pueden por ejemplo estar sustituidos con uno, dos o tres R^{14} .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de las fórmulas **la** o **la-1**, y más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$, y $-alquileo\ C_{1-4}-OH$. En una realización más específica cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; de preferencia, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferentemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , y aún más preferentemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R^7 y R^8 se unen juntos para formar, junto con el átomo N al cual se unen, un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos de C en el anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en el anillo heterocíclico, de estar presentes, están opcionalmente oxidados para formar independientemente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R^{11} , y de preferencia $-NR^7R^8$ es un grupo de la fórmula:



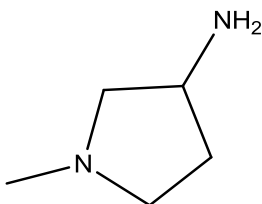
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más

preferentemente un compuesto de las fórmulas **la** o **la-1**, y más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, oxo, -alquileo $C_{1-4}-NR^7R^8$, y -alquileo $C_{1-4}-OH$. En una realización más específica cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; de preferencia, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferentemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , y aún más preferentemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R^7 y R^8 se unen juntos para formar, junto con el átomo N al cual se unen, un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos de C en el anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, de estar presentes, están opcionalmente oxidados para formar independientemente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R^{11} , y de preferencia $-NR^7R^8$ es un grupo de la fórmula:



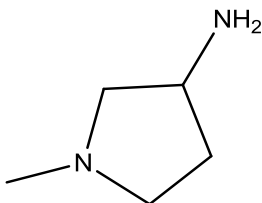
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (de preferencia un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, o **la-1**, más preferentemente un compuesto de las fórmulas **la** o **la-1**, y más preferible un compuesto de la fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$ y $-OH$. En una realización más específica cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; de preferencia, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferentemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , y aún más preferentemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R^7 y R^8 se unen juntos para formar, junto con el átomo N al cual se enlazan, un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos de C en el anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en

donde uno o más átomos S en el anillo heterocíclico, de estar presentes, están opcionalmente oxidados para formar independientemente grupos SO o grupos SO₂, y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R¹¹, y de preferencia –NR⁷R⁸ es un grupo de la fórmula:



5

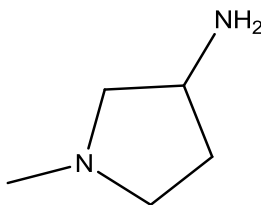
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde cada R³ se selecciona independientemente de –NR⁷R⁸ y –alquileo C₁₋₄ –NR⁷R⁸, de preferencia de –NR⁷R⁸ y –alquileo C₁₋₂ –NR⁷R⁸. En una realización más específica cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈ e hidroxialquilo C₁₋₈; de preferencia, cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, R¹²R¹³N- alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄, más preferentemente cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₂, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₂ e hidroxialquilo C₁₋₂, y aún más preferentemente R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R⁷ y R⁸ se unen juntos para formar, junto con el átomo N al cual se enlazan, un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos de C en el anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en el anillo heterocíclico, de estar presentes, están opcionalmente oxidados para formar independientemente grupos SO o grupos SO₂, y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R¹¹, y de preferencia –NR⁷R⁸ es un grupo de la fórmula:



En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de fórmula Ia-1) en

30

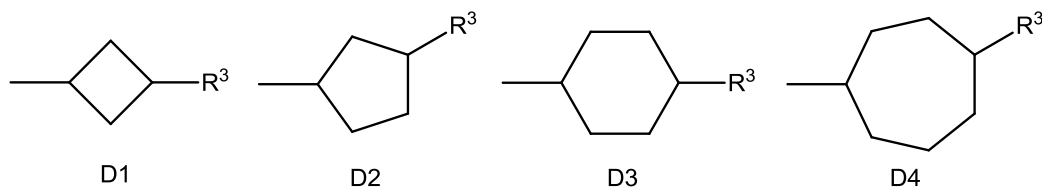
donde cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$. En una realización más específica cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; de preferencia, cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferentemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , y aún más preferentemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R^7 y R^8 se unen juntos para formar, junto con el átomo N al cual se enlazan, un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde uno o más átomos de C en el anillo heterocíclico están opcionalmente oxidados para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en el anillo heterocíclico, de estar presentes, están opcionalmente oxidados para formar independientemente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R^{11} , y de preferencia $-NR^7R^8$ es un grupo de la fórmula:



En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, Ib o Ic, incluyendo un compuesto I, la, la-1, Ib o Ic como se define en las realizaciones específicas en el presente documento descritas, en donde hay un solo sustituyente R^3 en el anillo D.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:



30

en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en

D4 está opcionalmente sustituido con un R^3 adicional y está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 opcionalmente:

5

- (a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 (opción (a) aplica solo a D2, D3 y D4 pero no a D1); o
- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- (c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillo, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

25

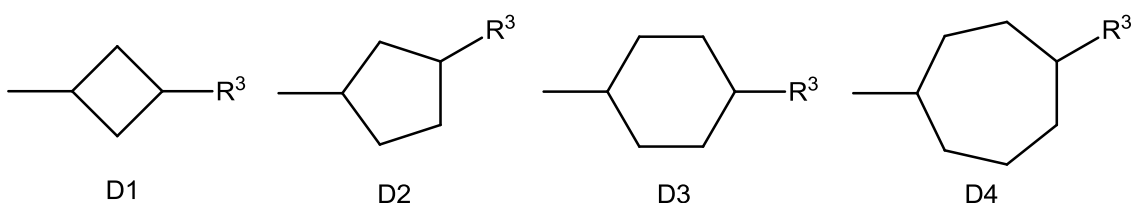
cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, -alquilenos $C_{1-4}-NR^7R^8$, -alquilenos $C_{1-4}-NHOH$, -alquilenos $C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, -alquilenos $C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, -alquilenos $C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, -alquilenos $C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, -alquilenos $C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, -alquilenos $C_{1-4}-OH$ y -alquilenos $C_{1-4}-CONR^7R^8$. Más preferentemente, solo hay un grupo R^3 .

30

En una realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

35

D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 está opcionalmente sustituido con un R^3 adicional y está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 opcionalmente:

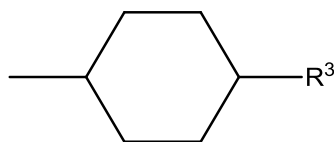
- (a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 (opción (a) aplica solo a D2, D3 y D4 pero no a D1); o
- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$ y $-\text{alquilen}o\ C_{1-4}-NR^7R^8$. Más preferentemente, solo hay un grupo R^3 . En una realización preferida, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib

o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con un R³ adicional y está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 ó 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

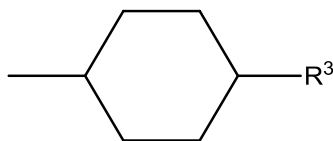
(c) está unido a un segundo anillo que es cualquier de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; y

cada R³ se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, -alquilenos C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquilenos C₁₋₄-NHOH, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquilenos C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquilenos C₁₋₄-OH y -alquilenos C₁₋₄-CONR⁷R⁸. Más preferentemente, solo hay un grupo R³.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un

compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



5

,
en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con un R³ adicional y está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D opcionalmente:

10

(a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

15

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

20

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; y

25

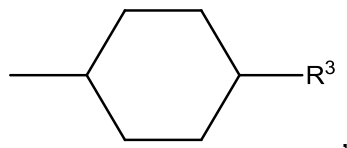
cada R³ se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, y oxo. Más preferentemente, solo hay un grupo R³.

30

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

35

D es



en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con un R^3 adicional y está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo
5 ciclohexilo comprendido en D opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o
10 más R^5 ; o

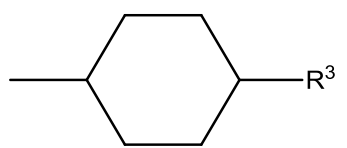
(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a
15 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al
20 grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

cada R^3 se selecciona independientemente de $-NR^7R^8$ y $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$. Más
25 preferentemente, solo hay un grupo R^3 . En una realización preferida, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
30 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

- 5 (a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o
- 10 (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- 15 (c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está
- 20 opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

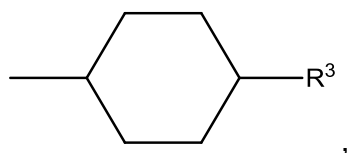
R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NHOH$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9COR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9SO_2R^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9COOR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9CONR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9SO_2NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -OH$ y $-alquileo\ C_{1-4}\ -CONR^7R^8$.

25

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un

30 compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

Es



35 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en

donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

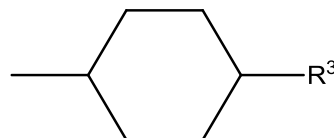
(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, y oxo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o

más R^5 ; o

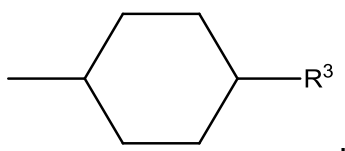
(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alquileo } C_{1-4}-NR^7R^8$. En una realización preferida, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

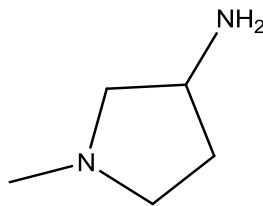
(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico

5 saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

R^3 es $-NR^7R^8$.

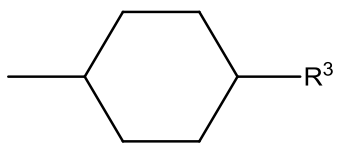
10 En la realización anterior, R^3 de preferencia es $-NH_2$. En otra realización preferida, R^3 es



15

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

20 D es

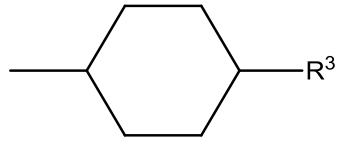


25 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; y R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, -alquileo C_{1-4} $-NR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-NHOH$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9COR^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9SO_2R^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9COOR^{10}$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9CONR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-NR^9SO_2NR^7R^8$, -alquileo C_{1-4} $-OH$ y -alquileo C_{1-4} $-CONR^7R^8$.

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1)

en donde:

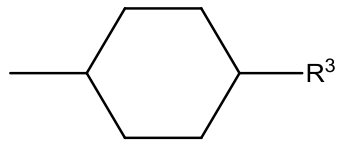
D es



- 5 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y R³ se selecciona de -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, y oxo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, lb
10 o lc (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

D es



15

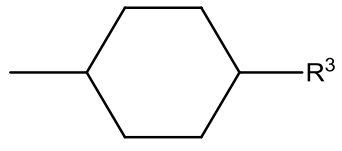
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y

R³ se selecciona de -NR⁷R⁸ y -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸. En una realización preferida, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno.

20

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, lb
o lc (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

25 D es



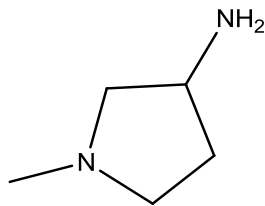
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y

R³ es -NR⁷R⁸.

30

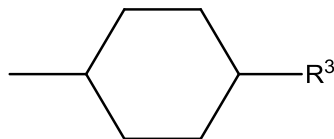
En la realización anterior, R³ de preferencia es -NH₂. En otra realización preferida, R³

es



En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, lb
o lc (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un
compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1)
en donde:

D es

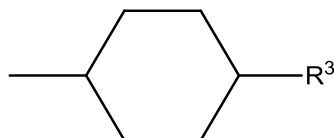


;y

R³ se selecciona de -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -
NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -alquileo C₁₋₄ -NR⁷R⁸, -
alquileo C₁₋₄ -NHOH, -alquileo C₁₋₄ -NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄ -NR⁹SO₂R¹⁰, -
alquileo C₁₋₄ -NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄ -NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄ -
NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄ -OH y -alquileo C₁₋₄ -CONR⁷R⁸.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, lb
o lc (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un
compuesto de la fórmulas la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-
1) en donde

D es



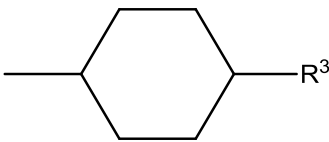
; y

R³ se selecciona de -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -
NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, y oxo.

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I,

la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

D es

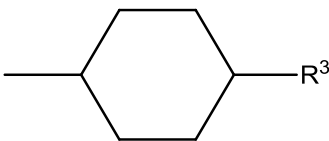


; y

R³ se selecciona de –NR⁷R⁸ y –alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸. En una realización preferida, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

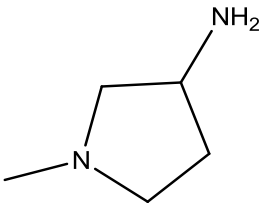
D es



; y

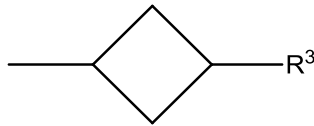
R³ es –NR⁷R⁸.

En la realización anterior, R³ de preferencia es –NH₂. En otra realización preferida, R³ es



En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

D es

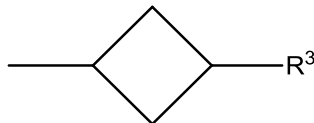


en donde el anillo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; y

- 5 R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alquileo } C_{1-4}-NR^7R^8$. En una realización preferida, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
10 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

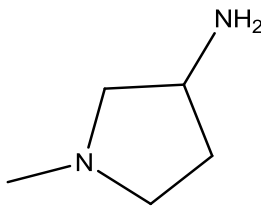
D es



15

en donde el anillo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; y

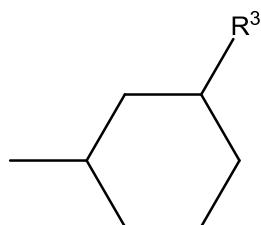
R^3 es $-NR^7R^8$. En esta realización, R^3 de preferencia es $-NH_2$. En otra realización preferida, R^3 es



20

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula
25 Ia-1) en donde:

D es

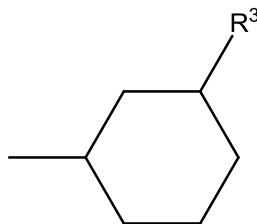


en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; y

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alquileo } C_{1-4}-NR^7R^8$. En una realización preferida, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

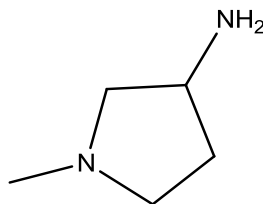
- 5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

10 D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; y

- 15 R^3 es $-NR^7R^8$. En esta realización, R^3 de preferencia es $-\text{NH}_2$. En otra realización preferida, R^3 es



- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde el fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno o dos) R^1 . En una realización preferible, A es fenilo, naftilo, piridilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Más preferentemente, A es fenilo, naftilo, piridilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Aun más preferentemente, A es fenilo, 2-naftilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En una realización, A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En otra realización, A es naftilo, de preferencia 2-naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En otra realización, A es piridilo, de preferencia 3-piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En otra realización, A es tiazolilo, de
- 20
- 25
- 30

preferencia 5-tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde A es fenilo o heteroarilo monocíclico, en donde el fenilo o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno o dos) R^1 . En una realización más preferible, A es fenilo, piridilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Más preferentemente, A es fenilo, piridilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En una realización, A es fenilo. En otra realización, A es 3-piridilo. En otra realización, A es 5-tiazolilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde A es naftilo (p. ej., 2-naftilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde A es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . De preferencia, A es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo o heteroarilo monocíclico (de preferencia fenilo, piridilo o tiazolilo, más preferentemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ; y

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, L es
 5 un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
 10 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

15 B es hidrógeno o R^1 .

En la realización anterior, de preferencia cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej.,
 20 metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
 25 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde el fenilo, el naftilo o el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

30 B es hidrógeno o R^1 .

En la realización anterior, de preferencia cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej.,
 35 metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona

independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo o heteroarilo monocíclico, en donde el fenilo o el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y
B es hidrógeno o R¹.

En la realización anterior, de preferencia cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y
B es hidrógeno o R¹.

En la realización anterior, de preferencia cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un

compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

5 B es hidrógeno o R¹.

En la realización anterior, de preferencia cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización
10 preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

15

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

20

A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib
25 o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo); y

30 B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib
35 o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es naftilo; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es heteroarilo, de preferencia heteroarilo monocíclico; y
B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo o heteroarilo monocíclico (de preferencia fenilo, piridilo o tiazolilo, y más preferentemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde el fenilo o el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y
B es -L-E. En la realización anterior de preferencia L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. De preferencia, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

35

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1)

en donde:

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

- 5 B es -L-E. En la realización anterior de preferencia L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los
- 10 grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. De preferencia, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

- 15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

- 20 A es fenilo; y
B es -L-E.

- En la realización anterior de preferencia L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del
- 25 átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. De preferencia, L es un enlace o -
- 30 CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
- 35 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

A es 3-piridilo; y

B es -L-E.

En la realización anterior de preferencia L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del
 5 átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. De preferencia, L es un enlace o -
 10 CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
 15 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

B es -L-E;

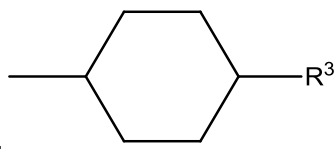
L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -
 20 CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-; y

E es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R². En una realización específica, cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈ y N-sulfonamida.

25

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

30 D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

35

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

5 (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros
10 que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A
15 está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están
20 unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. De preferencia, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib
25 o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-
35 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados

de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada

5 R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S,

10 en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

A es arilo o heteroarilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

B es hidrógeno o R^1 .

15

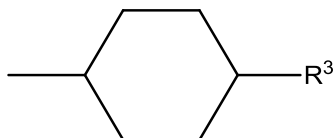
En la realización anterior, de preferencia cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

20

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de la fórmula I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

25

D es



30

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado

35

está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

- 5 (c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente
- 10 sustituido con uno o más R^6 ;

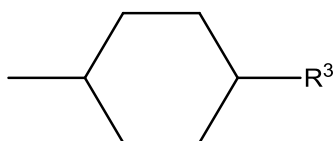
A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

B es hidrógeno o R^1 .

- 15 En la realización anterior, de preferencia cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo
- 20 C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
- 25 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



- 30 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

- (a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados
- 35 de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

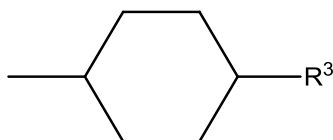
(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y
B es hidrógeno o R^1 .

En la realización anterior, de preferencia cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de

carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

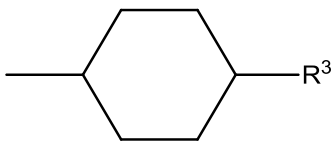
(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

A es arilo o heteroarilo (de preferencia fenilo, naftilo, piridilo o tiazolilo); y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

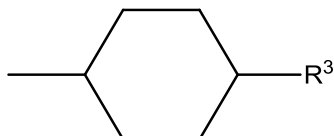
(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

A es fenilo; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquier de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

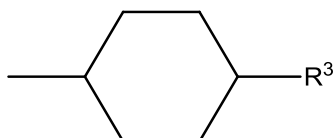
B es $-L-E$. De preferencia L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.

En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-CH_2-O-$, en donde el grupo $-CH_2-O-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al

anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(\text{C}(\text{R}^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

R^3 se selecciona de $-\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}-\text{NR}^7\text{R}^8$;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R^1 o $-\text{L-E}$;

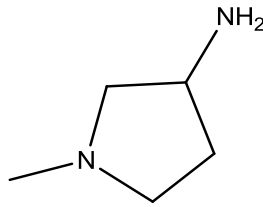
E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, o $-\text{CH}_2-\text{O}-$, en donde los grupos $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-\text{CH}_2-\text{O}-$, en donde el grupo $-\text{CH}_2-\text{O}-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$.

35

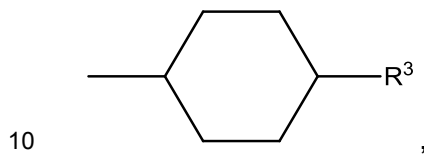
En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$. Más

preferentemente R^3 es $-NH_2$. En otra realización preferida, R^3 es



En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib
 5 o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un
 compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1)
 en donde:

D es



10 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en
 donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-
 15 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados
 de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado
 está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de
 carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada
 20 R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es cualquier de un anillo carbocíclico saturado
 de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que
 contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en
 donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de
 25 carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente
 sustituido con uno o más R^6 ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-alquilenos C_{1-4}-NR^7R^8$;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A
 está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

30 B es hidrógeno, R^1 o $-L-E$;

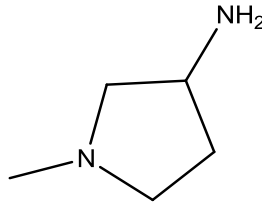
E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ o $-$

$\text{CH}_2\text{-O-}$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $\text{-CH}_2\text{-}$. De preferencia, L es un enlace o $\text{-CH}_2\text{-O-}$, en donde el grupo $\text{-CH}_2\text{-O-}$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $\text{-CH}_2\text{-}$.

5

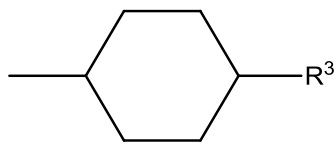
En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $\text{-NR}^7\text{R}^8$. Más preferentemente R^3 es -NH_2 . En otra realización preferida, R^3 es



- 10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de la fórmula I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es

15



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

20

(a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

- 25 (b) está unido a un grupo enlazador $\text{-(C(R}^a\text{)}_2\text{)}_p\text{-}$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

- (c) está unido a un segundo anillo que es cualquiera de un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros
30 que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente

sustituido con uno o más R^6 ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-$ alquileo $C_{1-4}-NR^7R^8$;

A es arilo o heteroarilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;
y

5 B es hidrógeno o R^1 ,

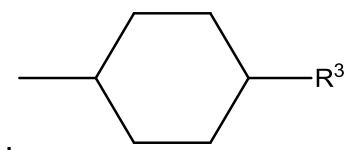
En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-NR^7R^8$. Más preferentemente R^3 es $-NH_2$,

- 10 De preferencia, en la realización anterior cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), halo-alquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo
- 15 C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más

20 preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



25

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

- (a) está fusionado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-
- 30 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada
- 35 R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

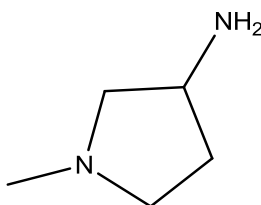
(c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-$ alquileo $C_{1-4}-NR^7R^8$;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

10 B es hidrógeno o R^1 ,

En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-NR^7R^8$. Más preferentemente R^3 es $-NH_2$. En otra realización preferida, R^3 es



15

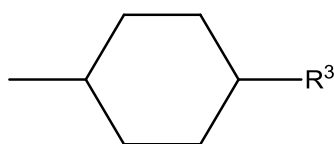
De preferencia, en la realización anterior cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, halo- alquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

20

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

25

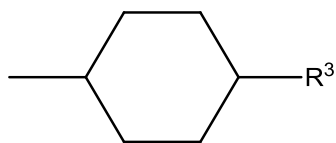
D es



30

, en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

- (a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado
5 está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o
- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-
10 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;
- 15 R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-$ alquilenos $C_{1-4}-NR^7R^8$;
A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y
B es hidrógeno o R^1 .
- 20 En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-NR^7R^8$. Más preferentemente R^3 es $-NH_2$.
De preferencia, en la realización anterior cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización
25 preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .
- 30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:
D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

- 5 (a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o
- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de
- 10 carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el
- 15 segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;
- R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-$ alquilenos $C_{1-4}-NR^7R^8$;
- A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y
- 20 B es hidrógeno o R^1 .

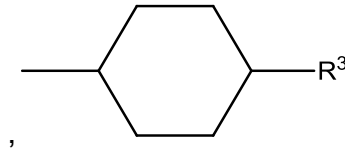
En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-NR^7R^8$. Más preferentemente R^3 es $-NH_2$.

- 25 De preferencia, en la realización anterior cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo
- 30 C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más
- 35 preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un

compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



- 5 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

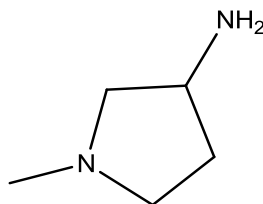
15 (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alquileo } C_{1-4}-NR^7R^8$;

A es fenilo; y

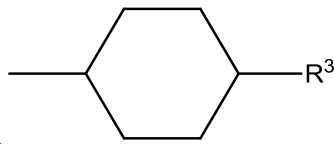
B es hidrógeno.

- 25 En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-NR^7R^8$. Más preferentemente R^3 es $-\text{NH}_2$. En otra realización preferida, R^3 es



- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:
- 30

D es



,
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en
5 donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-
miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados
de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado
10 está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de
carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada
R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

(c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7-
15 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7-miembros que contiene de 1 a
3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el
segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono
común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido
con uno o más R⁶;

20 R³ se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-$ alquilenos C₁₋₄-NR⁷R⁸;

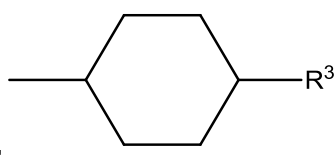
A es fenilo; y

B es hidrógeno.

En una realización preferida de la realización anterior, R³ es $-NR^7R^8$. Más
25 preferentemente R³ es $-NH_2$.

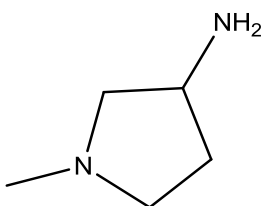
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1,
Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más
preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un
30 compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

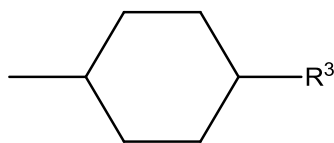
- (a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6-
 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o
- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada
 10 R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono
 15 común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;
- R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-$ alquilenos $C_{1-4}-NR^7R^8$;
- A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y
- 20 B es $-L-E$. De preferencia L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ o $-$
 25 CH_2-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-CH_2-O-$, en donde el grupo $-CH_2-O-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.
- 30 En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-NR^7R^8$. Más preferentemente R^3 es $-NH_2$,
 En otra realización preferida, R^3 es



En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

5

Donde



10 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está fusionado a un fenilo o en un anillo heterocíclico aromático de 5- o 6- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en donde el fenilo fusionado o el anillo heterocíclico aromático fusionado
15 está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une dos átomos cualesquiera de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

20 (c) está unido a un segundo anillo que es o un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 7- miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el segundo anillo está opcionalmente sustituido
25 con uno o más R⁶;

R³ se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-$ alquilenos C₁₋₄-NR⁷R⁸;

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

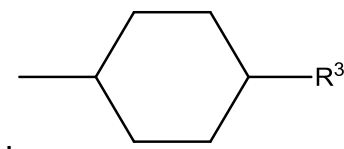
B es $-L-E$. De preferencia L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde
30 los grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están
35 unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-CH_2-O-$,

en donde el grupo $-\text{CH}_2\text{-O}-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$.

En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$. Más preferentemente R^3 es $-\text{NH}_2$.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

Donde



15

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; R^3 se selecciona de $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OH}$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, oxo, $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-NR}^7\text{R}^8$, $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-NHOH}$, $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-OH}$ y $-\text{alquileo } \text{C}_{1-4}\text{-CONR}^7\text{R}^8$;

20

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R^1 o $-\text{L-E}$;

25 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

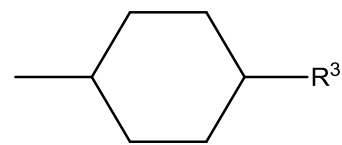
L es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{-NH}-$, o $-\text{CH}_2\text{-O}-$, en donde los grupos $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ o $-\text{CH}_2\text{-O}-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-\text{CH}_2\text{-O}-$, en donde el grupo $-\text{CH}_2\text{-O}-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$.

30

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

35

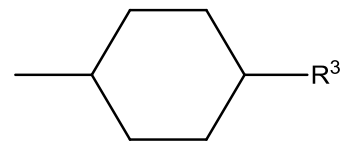
D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;
 R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, - alquilenos $C_{1-4}-NR^7R^8$, - alquilenos $C_{1-4}-NHOH$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, - alquilenos $C_{1-4}-OH$ y - alquilenos $C_{1-4}-CONR^7R^8$;
A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y
B es hidrógeno o R^1 ;

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es

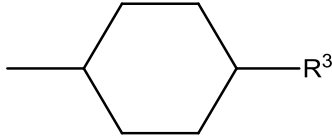


en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;
25 R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, - alquilenos $C_{1-4}-NR^7R^8$, - alquilenos $C_{1-4}-NHOH$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, - alquilenos $C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, - alquilenos $C_{1-4}-OH$ y - alquilenos $C_{1-4}-CONR^7R^8$;
30 A es fenilo; y
B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1,

Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

5 D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, - alquileo $C_{1-4}-NR^7R^8$, - alquileo $C_{1-4}-NHOH$, - alquileo $C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, - alquileo $C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, - alquileo $C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, - alquileo $C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, - alquileo $C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, - alquileo $C_{1-4}-OH$ y - alquileo $C_{1-4}-CONR^7R^8$;

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

B es $-L-E$. De preferencia L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y

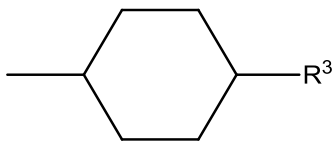
L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde los grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-CH_2-O-$, en donde el grupo $-CH_2-O-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.

25

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

30

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, y oxo;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

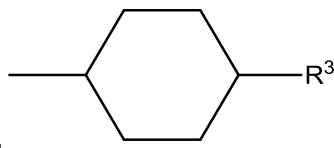
5 B es hidrógeno, R^1 o $-L-E$;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2NH-$, o $-CH_2O-$, en donde los grupos $-CH_2NH-$ o $-CH_2O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-CH_2O-$,
 10 en donde el grupo $-CH_2O-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más
 15 preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



20 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

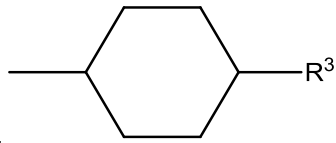
R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, y oxo;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

25 B es hidrógeno o R^1 ,

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más
 30 preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

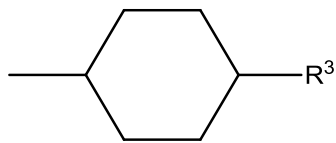
R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, y oxo;

5 A es fenilo; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más
10 preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



15 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

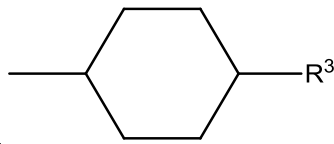
R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, y oxo;

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

20 B es $-L-E$. De preferencia L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2NH-$, o $-CH_2O-$, en donde los grupos $-CH_2NH-$ o $-CH_2O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2NH-$, o $-CH_2O-$, en donde los grupos $-CH_2NH-$ o -
25 CH_2O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-CH_2O-$, en donde el grupo $-CH_2O-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



,

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

5 R³ se selecciona de -NR⁷R⁸ y - alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

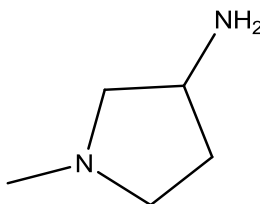
B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

10 L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. De preferencia, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

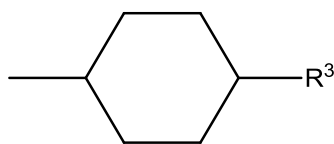
15

En una realización más específica de la realización anterior, R³ es -NH₂. En otra realización específica, R³ es



20 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

25 D es



,

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

R³ se selecciona de -NR⁷R⁸ y - alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸;

30 A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A

está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

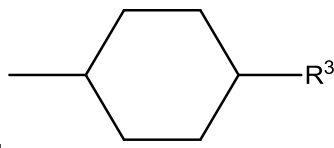
E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. De preferencia, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es -NH₂.

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 se selecciona de -NR⁷R⁸ y - alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸;

A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

B es hidrógeno o R^1 ,

25

De preferencia, en la realización anterior cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

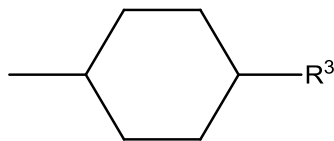
En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es -NH₂.

35

En una realización más preferible, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

5

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

10 R³ se selecciona de –NR⁷R⁸ y –alquenilo C₁₋₄-NR⁷R⁸;

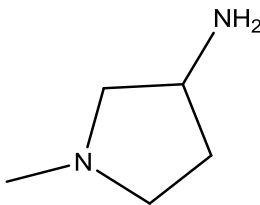
A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

B es hidrógeno o R¹,

15 De preferencia, en la realización anterior cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo

20 C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y ciclo alquilo C₃₋₆.

En una realización más específica de la realización anterior, R³ es –NH₂. En otra realización específica, R³ es

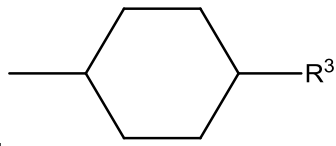


25

En una realización más preferible, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un

30 compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alqueno} C_{1-4}-NR^7R^8$;

- 5 A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

B es hidrógeno o R^1 ,

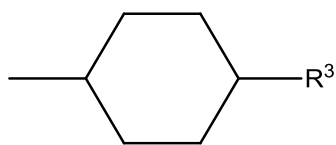
- De preferencia, en la realización anterior cada R^1 se selecciona independientemente
 10 de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y ciclo alquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona
 15 independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$.

- En una realización preferida adicional, la invención proporciona un compuesto de las
 20 fórmulas I, la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

D es

25



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alqueno} C_{1-4}-NR^7R^8$;

A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

- 30 B es hidrógeno o R^1 ,

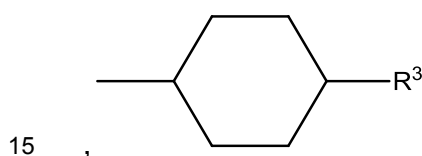
De preferencia, en la realización anterior cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano,

sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona
5 independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización más específica de la realización anterior, R³ es –NH₂.

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas
10 I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferentemente un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;
R³ se selecciona de –NR⁷R⁸ y –alquilenos C₁₋₄–NR⁷R⁸;
A es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y
B es hidrógeno o R¹.

20

De preferencia, en la realización anterior cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamido, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo
25 C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

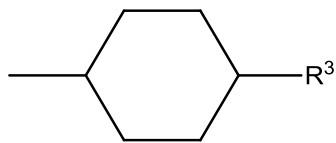
En una realización más específica de la realización anterior, R³ es –NH₂.

30

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

35

Des



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;
R³ se selecciona de –NR⁷R⁸ y –alquilenos C₁₋₄-NR⁷R⁸;

- 5 A es heteroarilo, de preferencia heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

B es hidrógeno o R¹.

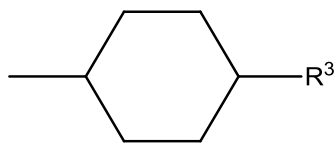
- De preferencia, en la realización anterior cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆,
- 10
- 15

En una realización más específica de la realización anterior, R³ es –NH₂,

- En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:
- 20

Des

25

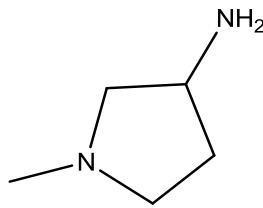


en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;
R³ se selecciona de –NR⁷R⁸ y –alquilenos C₁₋₄-NR⁷R⁸;

A es fenilo; y

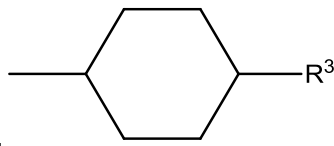
- 30 B es hidrógeno.

En una realización más específica de la realización anterior, R³ es –NH₂. En otra realización específica, R³ es



En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

5 D es



10 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alquileo } C_{1-4}-NR^7R^8$;

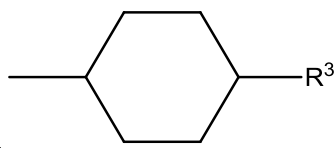
A es fenilo; y

B es hidrógeno.

15 En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas la o la-1, y más preferible un compuesto de la fórmula la-1) en donde:

20 D es



25 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-\text{alquileo } C_{1-4}-NR^7R^8$;

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

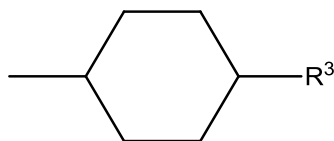
30 B es $-L-E$. De preferencia L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde dichos grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. En una

realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. De preferencia, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es -NH₂,

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; R^3 es -NR⁷R⁸;

A es arilo o heteroarilo (p. ej., fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico), en donde

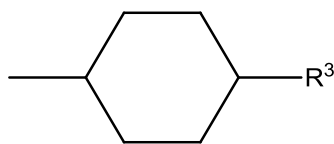
dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

B es hidrógeno, R^1 o -L-E.

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es -NH₂,

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; R^3 es -NR⁷R⁸;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

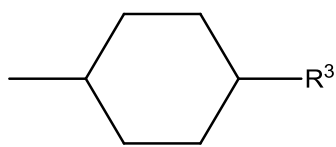
B es hidrógeno, R^1 o -L-E.

- 5 En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$,

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

10 D es

D es



, en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

- 15 R^3 es $-NR^7R^8$;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

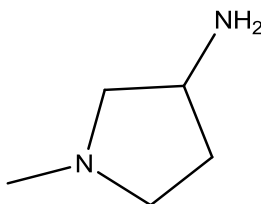
B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

- 20 L es un enlace, -O-, -NH-, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde dichos grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-CH_2-O-$, en donde dicho grupo $-CH_2-O-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.

25

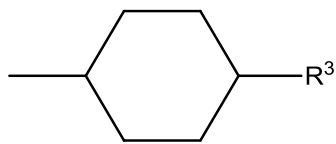
En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$. En otra realización específica, R^3 es



- 30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un

compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



- 5 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;
 R^3 es $-NR^7R^8$;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R^1 o $-L-E$;

- 10 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde dichos grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. De preferencia, L es un enlace o $-CH_2-O-$, en donde dicho grupo $-CH_2-O-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.

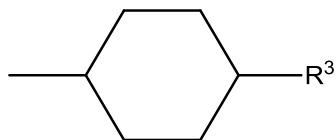
15

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$,

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

20

D es



25

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;
 R^3 es $-NR^7R^8$;

A es arilo o heteroarilo (p. ej., fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico), en donde dicho arilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

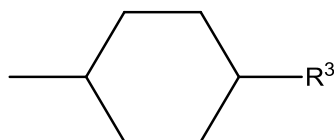
30

B es hidrógeno o R^1 ,

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$,

De preferencia, en las realizaciones anteriores cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo

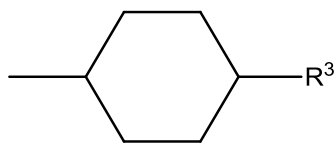
5 C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .



10

En una realización más preferible, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

15 D es



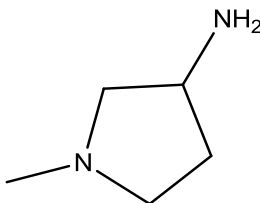
,

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; R^3 es $-NR^7R^8$;

20 A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y B es hidrógeno o R^1 ,

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$. En otra

25 realización específica, R^3 es



De preferencia, en las realizaciones anteriores cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En

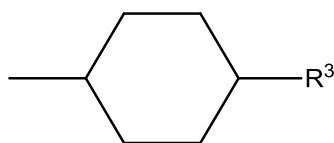
30

otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

5

En una realización más preferible, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

10 D es



,

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es $-NR^7R^8$;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A

15 está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

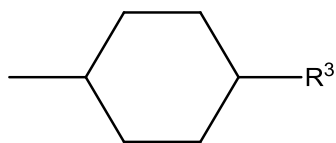
B es hidrógeno o R^1 .

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$.

20 De preferencia, en las realizaciones anteriores cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) y
25 cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más
30 preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;
R³ es -NR⁷R⁸;

A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

5 B es hidrógeno o R¹.

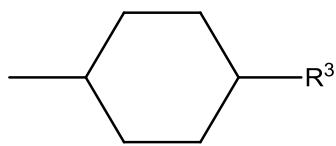
En una realización más específica de la realización anterior, R³ es -NH₂,

De preferencia, en las realizaciones anteriores cada R¹ se selecciona
10 independientemente de alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈,
haloalcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En
otra realización preferida, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo
C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y
cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se
15 selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización muy preferida, la invención proporciona un compuesto de las
fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic en donde:

D es

20



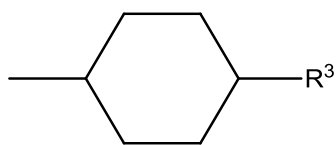
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;
R³ es -NR⁷R⁸;

A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico; y

25 B es hidrógeno.

En una realización más específica de la realización anterior, R³ es -NH₂. En otra
realización muy preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I,
Ia, Ia-1, Ib o Ic en donde:

30 D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es $-NR^7R^8$;

A es fenilo, piridilo o tiazolilo (de preferencia fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo); y

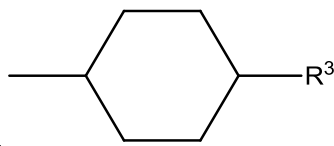
B es hidrógeno.

5

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$. En otra realización muy preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas la o la-1, y más preferible un

10 compuesto de la fórmula la-1) en donde:

D es



,

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

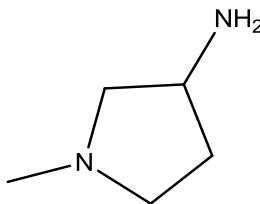
15 R^3 es $-NR^7R^8$;

A es fenilo; y

B es hidrógeno.

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$. En otra

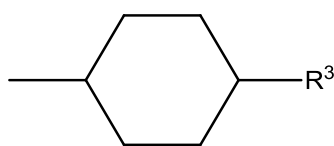
20 realización específica, R^3 es



En otra realización muy preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, la, la-1, lb o lc (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, la, o la-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas la o la-1, y más preferible un

25 compuesto de la fórmula la-1) en donde:

D es



,

en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

30 R^3 es $-NR^7R^8$;

A es fenilo; y

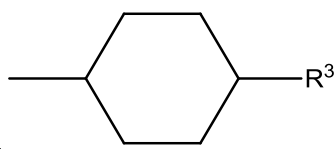
B es hidrógeno.

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$,

5

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

10 D es



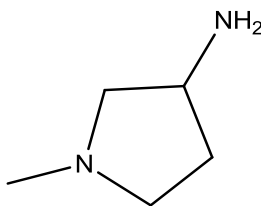
,
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;
 R^3 es $-NR^7R^8$;

15 A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y
B es $-L-E$.

De preferencia, L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$, o $-CH_2-O-$, en donde dichos
20 grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-CH_2-$; más preferentemente, L es un enlace o $-CH_2-O-$, en donde dicho grupo $-CH_2-O-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-CH_2-$

25 En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-NH_2$,

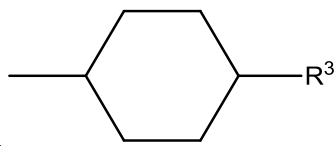
En otra realización específica, R^3 es



30 En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un

compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



- 5 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;
R³ es -NR⁷R⁸;

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

B es -L-E.

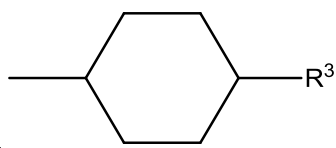
- 10 De preferencia, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-; más preferentemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-

15

En una realización más específica de la realización anterior, R³ es -NH₂,

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más
20 preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



- 25 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;
R³ es -NR⁷R⁸;

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

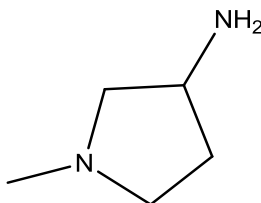
B es -L-E;

- 30 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²; y

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH-, o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-, y de preferencia, L es un enlace o -CH₂-

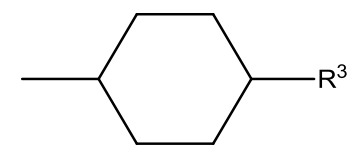
O-, en donde dicho grupo $-\text{CH}_2\text{-O}-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$.

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-\text{NH}_2$. En otra
5 realización específica, R^3 es



En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un
10 compuesto de la fórmula Ia-1) en donde:

D es



en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;
15 R^3 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

A es fenilo o piridilo (de preferencia fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es $-\text{L-E}$;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ; y

20 L es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{-NH}-$, o $-\text{CH}_2\text{-O}-$, en donde dichos grupos $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ o $-\text{CH}_2\text{-O}-$ están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$, y de preferencia, L es un enlace o $-\text{CH}_2\text{-O}-$, en donde dicho grupo $-\text{CH}_2\text{-O}-$ está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$.

25

En una realización más específica de la realización anterior, R^3 es $-\text{NH}_2$.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, Ia o Ia-1 seleccionado de:

30

N1-((trans)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;

- (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 5 N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanol;
 10 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanocarboxamida;
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)acetamida;
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)metanosulfonamida;
 15 (R)-1-(4-(((trans)-2-fenilciclopropilo)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
 N1-((trans)-2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;
 20 N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida;
 N1-((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 25 N1-metil-N4-((trans)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-metil-N4-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-N4-metilciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-fenilciclopropilo)ciclobutan-1,3-diamina;
 30 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-fenilciclopropilo)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina;
 35 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-fluoro-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;

- 1-metil-N4-((*trans*)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
 4-(aminometil)-N-((*trans*)-2-fenilciclopropilo)ciclohexanamina;
 N1-((*trans*)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,3-diamina;
 N1-((*cis*)-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
 5 Terc-butil(4-(((*trans*)-2-fenilciclopropilo)amino)ciclohexil)carbamato;
 1-etil-3-(4-(((*trans*)-2-fenilciclopropilo)amino)ciclohexil)urea;
 4-morfolino-N-((*trans*)-2-fenilciclopropilo)ciclohexanamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(*o*-tolil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 10 N1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina
 N1-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4-(2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)fenol;
 N1-(2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 15 N1-(2-(naftaleno-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-metilo-2-fenilociclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (R)-1-(4-(((*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)
 amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
 (Cis)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-
 20 diamina;
 (Trans)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexan-1,4-
 diamina;
 (Cis)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexan-1,4-
 diamina;
 25 (Trans)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexan-1,4-
 diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenilo)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 30 N1-((*trans*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 3-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiofen-2-il)fenol;
 3-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenol;
 3-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo;
 5-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-2-metilfenol;
 35 N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-6-metoksi-[1,1'-bifenil]-3-
 il)metanosulfonamida;
 N-(3-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-
 cianobencenosulfonamida;

- N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-cianobencenosulfonamida;
- 6-amino-N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridin-3-sulfonamida;
- 5 N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida;
- N1-((*cis*)-2-fluoro-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
- N1-((*trans*)-2-(4-((3-(piperazin-1-il)bencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- 10 N1-((*trans*)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- 3-((5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il) amino)benzonitrilo;
- N1-((*trans*)-2-(naftaleno-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- N1-((*trans*)-2-(o-tolil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- N1-((*trans*)-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- 15 N1-((*trans*)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- N1-((*trans*)-2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- N1-((*trans*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- N1-((*trans*)-2-metil-2-fenilciclopropilo)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina ;
- 20 (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropilo)ciclobutan-1,3-diamina;
- (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo)ciclobutan-1,3-diamina;
- 25 (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo)ciclobutan-1,3-diamina;
- (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropilo)ciclobutan-1,3-diamina;
- (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- 30 (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- 35 (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
- (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

N-(4'-((1*R*,2*S*)-2-(((*cis*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida;

N-(4'-((1*S*,2*R*)-2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida;

5 N-(4'-((1*S*,2*R*)-2-(((*cis*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida;

N-(4'-((1*R*,2*S*)-2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida;

(*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

10 (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

15 al igual que sales y solvatos de los mismos (incluyendo sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos).

La invención también se refiere a cualquiera uno o cualquier subgrupo de los compuestos citados anteriormente. La invención igualmente se refiere a una sal farmacéutica aceptable, de preferencia una sal de hidrocloreuro (tal como, por ejemplo, una sal de monohidrocloreuro, una sal de dihidrocloreuro o, cuando aplique, una sal de trihidrocloreuro), de cualquiera de los compuestos citados anteriormente.

25 Realizaciones preferidas de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic para utilizar en las composiciones y métodos de la invención también se definen previamente.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, el método comprende seleccionar o proporcionar un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic y determinar la capacidad de dicho compuesto para inhibir LSD1 y MAO-A y/o MAO-B utilizando ensayos tales como los descritos con más detalle posteriormente, en donde un compuesto que inhibe LSD1 en una proporción mayor que MAO-A y/o MAO-B se identifica como un inhibidor LSD1 selectivo. Los inhibidores LSD1 selectivos tienen valores CI50 para LSD1 que son menores que el valor CI50 para MAO-A y/o MAO-B. De preferencia, los valores CI50 para LSD1 son dos veces menores que para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de esta realización, el valor LSD1 CI50 es al menos 5-veces menor que el valor CI50 para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de esta realización, el valor CI50 de LSD1 es al menos 10-veces menor que el valor CI50

para MAO-A y/o MAO-B. De preferencia, un inhibidor LSD1 selectivo exhibe un valor CI50 para LSD1 que es $>$ a 50-veces, de preferencia $>$ a 100-veces menor que el valor CI50 para MAO-A y/o MAO-B.

5 Los centros asimétricos existen en los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic en el presente documento descritas. Habrá de entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas individuales de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib y Ic, incluyendo formas diastereomérica, enantiomérica y epimérica, así como isómeros-d e isómeros-l ((+)-isómeros y (-)-isómeros), y
10 cualquiera de sus mezclas, incluyendo mezclas total o parcialmente equilibradas. Estereoisómeros inhibidores de compuestos de la invención pueden ser preparados sintéticamente a partir de materiales de partida quirales comercialmente disponibles o por separación de mezclas de estereoisómeros, como también se muestra en los ejemplos. Métodos de separación de mezclas enantioméricas y diaestereoméricas
15 son bien conocidos por una persona con destreza en la técnica. Por ejemplo, mezclas de diastereómeros pueden separarse por técnicas de separación convencional tales como recristalización o cromatografía. Mezclas de productos enantioméricos pueden separarse por conversión a una mezcla de diaestereómeros seguido por separación utilizando recristalización o técnicas cromatográficas,
20 separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado de resolución quiral conocido en la técnica. Compuestos de partida de estereoquímica particular ya están comercialmente disponibles o pueden elaborarse y resolverse por técnicas conocidas en la especialidad.

25

Adicionalmente, los compuestos en el presente documento descritos pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, sin, anti, “entgegen” (E), y “zusammen” (Z), así como sus mezclas.

30 Adicionalmente, compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos se proporcionan por esta invención.

Los compuestos de la invención contienen uno o más átomos de nitrógeno básicos y por lo tanto forman sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los compuestos de la
35 invención también pueden contener uno o más protones ácidos y por lo tanto también pueden formar sales con bases. No hay limitación en el tipo de sal que puede utilizarse siempre que estas sean farmacéuticamente aceptables cuando se utilizan para propósitos terapéuticos. Las sales de un compuesto de la invención

pueden obtenerse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o pueden obtenerse al tratar un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic con una cantidad suficiente de ácido o base deseado para dar la sal correspondiente en una forma convencional. Todas las sales de los compuestos de las fórmulas I, Ia, 5 Ia-1, Ib e Ic, incluyendo sales farmacéuticas aceptables, se incluyen dentro del alcance de la invención. En una realización, un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic se proporciona en la forma de una sal. En una realización más preferida, un compuesto de las fórmulas I, Ia y Ia-1 se proporcionan en la forma de una sal farmacéutica aceptable. En una realización, esta sal farmacéutica aceptable es un 10 hidrocloreuro, por ejemplo un monohidrocloreuro, un dihidrocloreuro o un trihidrocloreuro.

Adicionalmente, los compuestos en el presente documento descritos pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con disolventes farmacéuticos aceptables tales como agua, etanol y semejantes. Las formas solvatadas con agua se conocen como 15 hidratos. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas. La invención de esta manera se refiere a las formas no solvatadas y solvatadas de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (o de cualquiera de sus sales).

20 Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib y Ic pueden existir en diferentes formas físicas, es decir en formas amorfa y cristalina. Aún más, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas propiedades físicas bien conocidas en la técnica tales como patrón de 25 difracción de rayos X, punto de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de la invención, incluyendo todas las formas polimórficas (también conocidas como polimorfos) de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la invención.

30 La presente invención además cubre todas las formas etiquetadas e isotópicamente etiquetadas de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib e Ic. En una realización, la invención se refiere a formas deuteradas de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib y Ic.

35 La invención también se refiere a un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (de preferencia un compuesto de las fórmulas I, Ia, o Ia-1, más preferentemente un compuesto de las fórmulas Ia o Ia-1, y más preferible un compuesto de la fórmula Ia-1) como se describe y define en el presente documento, en donde los sustituyentes –

A-B y –NH-D en el grupo ciclopropilo están en configuración trans, y además en donde el compuesto es ópticamente activo. Como se emplea en el presente documento, el término “ópticamente activo” se refiere a la capacidad de un compuesto para girar la polarización lineal de la luz.

5

La invención, en otro aspecto se refiere a un estereoisómero sustancialmente puro, ópticamente activo de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic como se describe y define en el presente documento, en donde los sustituyentes –A-B y –NH-D en el grupo ciclopropilo están en la configuración trans, o su sal o solvato
 10 farmacéuticamente aceptable, así como su uso como medicamento. Como se emplea en el presente documento, “sustancialmente puro” significa que hay 90% en mol o mayor del estereoisómero deseado y 10% en mol o menos de cualquier otro estereoisómero, de preferencia que hay 95% en mol o mayor que el estereoisómero deseado y 5% en mol o menos de cualquier otro estereoisómero, más preferible que
 15 hay 98% en mol o más del estereoisómero deseado y 2% en mol o menos de cualquier otro estereoisómero, aún más preferible que hay 99% en mol o más del estereoisómero deseado y 1% en mol o menos de cualquier otro estereoisómero y aún más preferible que hay 99,5% en mol o más del estereoisómero deseado y 0,5% en mol o menos de cualquier otro estereoisómero. El estereoisómero
 20 sustancialmente puro, ópticamente activo de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic como se describe y define en el presente documento, en donde los sustituyentes –A-B y –NH-D en el grupo ciclopropilo están en configuración trans, es útil para tratar o prevenir una enfermedad o desorden, particularmente cáncer, una enfermedad neurológica, o una infección viral.

25

Definiciones:

Cualquier definición en el presente documento puede emplearse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por
 30 convención, el elemento trasero de cualquiera de alguna de ésta definición es aquél que se conecta a el grupo principal. Por ejemplo, el grupo compuesto ciclilalquilo C₁₋₈ representará un grupo ciclilo conectado a la molécula precursora a través de un grupo alquilo C₁₋₈.

35 Como se emplea en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un carbonilo conectado a una porción alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo o cualquier otra, en donde el átomo conectado al carbonilo es carbono. De preferencia, el término “acilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(=O)R”, en

donde R" representa alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o hetero ciclo. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(=O)CH_3$. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoilo" se refiere a un grupo alquilo conectado a el grupo molecular precursor a través de un grupo carbonilo. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no están limitados a, metilcarbonilo o etilcarbonilo. Ejemplos de dichos grupos acilo incluyen pero no están limitados a, formilo, alcanoilo o aroilo.

Como se emplea en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. Un alqueno C_{2-8} es un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono.

Como se emplea en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquil éter (es decir un grupo de la fórmula alquilo-O-), en donde el término alquilo es como se define a continuación. Ejemplos de grupos alquil éter convenientes incluyen pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, o n-pentoxi. El término alcoxi C_{1-z} se refiere a un grupo alcoxi en donde el grupo alquilo tiene de 1 a z átomos de carbono; por ejemplo un alcoxi C_{1-8} es un grupo alcoxi en donde el grupo alquilo es alquilo C_{1-8} , es decir un grupo de la fórmula alquilo C_{1-8} -O-.

Como se emplea en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Un alquilo C_{1-z} es un alquilo de 1 a z átomos de carbono; de esta manera un alquilo C_{1-8} tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un alquilo C_{1-4} tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un alquilo C_{1-2} tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo o nonilo.

Como se emplea en el presente documento, el término "alqueno C_{1-4} " se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} unido en dos posiciones, es decir un grupo alcanodilo. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metileno (es decir un grupo de la fórmula $-CH_2-$), etileno (incluyendo etan-1,2-diilo y etan-1,1- diilo), propileno (por ejemplo propan-1,3-diilo, propan-1,2- diilo y propan-1,1- diilo) y butileno (p. ej.,butan-1,4- diilo, butan-1,3-diilo o butan-1,1- diilo). De acuerdo con esto, el término "alqueno C_{1-4} " puede referirse a un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se emplea en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. Un alquinilo C_{2-8} tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen pero no están limitados a, etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, o hexin-2-ilo.

Como se emplea en el presente documento, el término "amido" se refiere a un grupo amino como se describe a continuación unido a el grupo molecular precursor a través de un grupo carbonilo (p. ej., $-C(=O)NRR'$), o viceversa ($-N(R)C(=O)R'$). "Amido" abarca "C-amido" y "N-amido" como se define en el presente documento. R y R' son como se definen en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NRR'$ con R y R' como se define en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término "N-amido" se refiere a un grupo $-N(R)C(=O)R'$ como R y R' como se define en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término "amino" se refiere a $-NRR'$, en el que R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo. Adicionalmente, R y R' pueden combinarse para formar un heterociclilo. Grupos "amino" ejemplares incluyen sin estar limitados a $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-N(\text{alquilo } C_{1-4})(\text{alquilo } C_{1-4})$.

Como se emplea en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene un anillo, o dos o tres anillos fusionados en conjunto en donde todos los átomos de anillo son carbono. El término grupos "arilo" incluye pero no está limitado a grupos tales como fenilo, naftilo o antracenilo. El término "arilo monocíclico" se refiere a fenilo.

Como se emplea en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo unido al grupo molecular precursor a través de un oxi($-O-$).

Como se emplea en el presente documento, el término "carbamato" se refiere a un grupo O-carbamilo o N-carbamilo como se define en el presente documento. Un grupo N-carbamilo se refiere a $-NR-COOR'$, en donde R y R' son como se define en

el presente documento. Un grupo O-carbamilo se refiere a $-\text{OCO-NRR}'$, en donde R y R' son como se define en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término "carbonilo" cuando está solo
5 incluye formilo $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ y en combinación es un grupo $-\text{C}(=\text{O})-$.

Como se emplea en el presente documento, el término "carboxilo" o "carboxi" se refiere a $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ o el anión "carboxilato" correspondiente, tal como en una sal de ácido carboxílico.

10

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $\text{RC}(=\text{O})\text{O}$, en el que R es como se define en el presente documento.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ en el que R es como se define
15 en el presente documento.

Como se utiliza en el presente documento, el término "ciano" se refiere a $-\text{CN}$.

Como se emplea en el presente documento, el término "carbociclilo" se refiere a un
20 grupo monocíclico saturado parcialmente saturado, o grupo bicíclico o tricíclico fusionado, en donde los átomos de anillo del sistema cíclico son todos carbono y en donde cada porción cíclica contiene de 3 a 12 átomos de carbono miembros de anillo. "Carbociclilo" abarca benzo fusionado a un sistema de anillo carbociclilo. Un grupo de carbocicilos tiene de 5 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos
25 carbociclilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo o adamantilo.

Como se emplea en el presente documento, el término "cicloalquilo", a menos que se
30 especifique de otra forma (tal como por ejemplo en la definición del anillo D), se refiere a un grupo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico en donde los átomos de anillo del sistema cíclico son todos carbono y en donde cada porción cíclica contiene de 3 a 12 átomos de carbono miembros de anillo. Un cicloalquilo C_{3-6} es un cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo,
35 ciclopentilo y ciclohexilo. Un cicloalquilo contiene de 4 a 7 átomos de carbono incluye ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo.

Como se emplea en el presente documento, el término "ciclilo" se refiere a un grupo arilo, heterociclilo, o carbociclilo como se define en el presente documento.

5 Como se emplea en el presente documento, el término "cicliloalquilo C₁₋₈" se refiere a un alquilo C₁₋₈ como se ha definido anteriormente en donde un átomo de hidrógeno en el grupo alquilo C₁₋₈ se ha reemplazado con un grupo ciclilo como se ha definido anteriormente.

10 Como se emplea en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como se emplea en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo (como se define a continuación) conectado a el grupo molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Un grupo haloalcoxi C₁₋₈ se refiere a un grupo haloalcoxi en donde el grupo haloalquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no están limitados a trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, pentafluoroetoxi, o 3-cloropropoxi.

20 Como se emplea en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el significado definido anteriormente, en donde uno o más hidrógenos son reemplazados con halógeno. Un grupo haloalquilo C₁₋₈ se refiere a un grupo haloalquilo en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos C. Se abarcan específicamente grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo. Un grupo monohaloalquilo, por ejemplo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo. Grupos dihalo o polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o combinaciones de diferentes grupos halo. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen pero no están limitados a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo o dicloropropilo.

Como se emplea en el presente documento, el término "heteroalquilo" se refiere a una cadena alquilo recta o ramificada, en donde uno, dos o tres carbonos que forman la cadena alquilo cada uno son reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S, y en donde el o los heteroátomos de nitrógeno y/o azufre (de estar presentes) pueden estar oxidados opcionalmente y el o los heteroátomos de nitrógeno (de estar presentes) pueden ser

opcionalmente cuaternizados. El o los heteroátomos O, N y S, pueden por ejemplo ser colocados en el o los extremos o una posición interior del grupo heteroalquilo, es decir, el heteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como por ejemplo $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$. De acuerdo con esto, un ejemplo adicional para un grupo "heteroalquilo" es un grupo alquilo recto o ramificado, en donde dos átomos de carbono consecutivos se reemplazan por los heteroátomos S y N, respectivamente y el heteroátomo de azufre además se oxida, resultando en porciones tales como, p. ej., $-\text{S(=O)}_2\text{-NH}_2$, $-\text{S(=O)}_2\text{-NH(alquilo)}$ o $-\text{S(=O)}_2\text{-N(alquil)(alquilo)}$.

Como se emplea en el presente documento, el término "heteroalquileno C_{1-4} " se refiere a un grupo alquileno C_{1-4} de cadena lineal o ramificada (es decir, un grupo alcanodiílo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada) unido a un heteroátomo seleccionado de O, N y S y también se refiere a un grupo alquileno C_{1-4} de cadena lineal o ramificada en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 (de estar presentes) o 3 (de estar presentes)) de los átomos de carbono del grupo alquileno cada uno son reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N o S. El o los heteroátomos de nitrógeno y/o azufre (de estar presentes) pueden ser oxidados opcionalmente y el o los heteroátomos de nitrógeno (de estar presentes) pueden ser opcionalmente cuaternizados. El o los heteroátomos O, N y S pueden ser colocados en el o los extremos y/o en una posición interior del grupo heteroalquileno C_{1-4} . Habrá de entenderse que la presencia de átomos de hidrógeno dependerá de la valencia del heteroátomo que reemplaza al átomo de carbono respectivo. Si por ejemplo, el átomo de carbono en un grupo $-\text{CH}_2-$ se reemplaza por O o S, el grupo resultante será $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, respectivamente, mientras que será $-\text{N(H)}-$ cuando el átomo de carbono se reemplaza por N. Igualmente, si el átomo de carbono central en un grupo $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{-CH}_3)\text{-CH}_2-$ se reemplaza por N, el grupo resultante será $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{-CH}_3)\text{-CH}_2-$. Un ejemplo para un grupo "heteroalquileno C_{1-4} " es un grupo alquileno C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, en donde dos átomos de carbono consecutivos se reemplazan por los heteroátomos S y N, respectivamente, y el heteroátomo de azufre además se oxida, resultando en porciones tales como, p. ej., $-\text{S(=O)}_2\text{-N(H)}-$ o $-\text{S(=O)}_2\text{-N(CH}_3)\text{-}$.

Como se emplea en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico y saturado de 5 a 6 miembros, o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico fusionado en donde los anillos son aromáticos y en donde al menos un anillo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O,

S, y N. Grupos heteroarilo preferidos son grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros o bicíclicos de 9 a 10 miembros. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, esoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, esotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, esoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, esoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, o fuopiridinilo.

10

Como se emplea en el presente documento, los términos "heterociclilo" o "heterociclo" cada se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico, o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo como un miembro de anillo, en donde cada heteroátomo puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde los átomos de nitrógeno o azufre pueden ser oxidados (p. ej., $-N=O$, $-S(=O)-$, o $-S(=O)_2-$). Adicionalmente, 1, 2, o 3 de los átomos de carbono del heterociclilo pueden ser oxidados opcionalmente (*por ejemplo*, para dar un grupo oxo o $=O$). Un grupo de heterociclilos tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo. Otro grupo de heterociclilos tiene de 1 a 2 heteroátomos como miembros de anillo. Un grupo de heterociclilos tiene de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo. Aún otro grupo de heterociclilos tiene de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo. De nuevo otro grupo de heterociclilos tiene de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. "Heterociclilo" se pretende que abarque un grupo heterociclilo fusionado a un sistema de anillos carbociclilo o benzo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pero no están limitados a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolínilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, dítolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, o imidazolidínilo. Ejemplos de heteroarilos que son heterociclilos incluyen pero no están limitados a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, esoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, esotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, esoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, esoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo,

benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, o furopiridinilo.

5 Como se emplea en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterociclico que no está totalmente insaturado por ejemplo, uno o más de los sistemas de anillo de un heterocicloalquilo no es aromático. Ejemplos de heterocicloalquilos incluyen piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo.

10 Como se emplea en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a -OH.

15 Como se emplea en el presente documento, el término "hidroxialquilo C₁₋₈" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₈, en donde uno o más átomos de hidrógeno (de preferencia uno o dos) se han reemplazado por grupos hidroxilo.

20 Como se emplea en el presente documento, el término "R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₈, en el que uno o más átomos de hidrógeno (de preferencia uno o dos, más preferentemente uno) se han reemplazado por -NR¹²R¹³.

Como se emplea en el presente documento, el término "inferior" cuando no se define de otra forma de manera específica, significa que contiene de 1 a e incluyendo 6 átomos de carbono.

25 Como se emplea en el presente documento, el término "nitro" se refiere a -NO₂.

Como se emplea en el presente documento, los términos "sulfonato" "ácido sulfónico" y "sulfónico" se refieren al grupo -SO₃H y su anión como el ácido sulfónico se emplea en formación de sal.

30 Como se emplea en el presente documento, el término "sulfinilo" se refiere a -S(=O)(R), con R como se define en el presente documento.

35 Como se emplea en el presente documento, el término "sulfonilo" se refiere a -S(=O)₂R, con R como se define en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término "sulfonamida" se refiere a un grupo N-sulfonamido o S-sulfonamido como se define en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $RS(=O)_2N(R')-$ con R y R' como se define en el presente documento. Grupos N-sulfonamido preferidos son $-NHSO_2R$, en donde R es como se define en el presente documento, de preferencia R es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, más preferentemente R es alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el heteroalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo cada uno están opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes opcionales en el alquilo, el cicloalquilo, el heteroalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo pueden seleccionarse independientemente de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, heteroarilo, piridilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , carbamato, y urea. De preferencia, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-NHC(=O)(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-C(=O)NH(\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$, $-S(=O)_2NH(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-SCF_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, o tetrazolilo. En particular grupos N-sulfonamido preferidos son $-NHSO_2R$, en donde R es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y de preferencia R es alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y $-NHSO_2(\text{arilo opcionalmente sustituido})$. Grupos N-sulfonamido aún más preferidos son $-NHSO_2\text{alquilo}$ y $-NHSO_2(\text{arilo opcionalmente sustituido})$. De manera ejemplar, grupos N-sulfonamido no limitantes son $-NHSO_2\text{alquilo}$ tal como $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$ o $-NHSO_2(\text{isopropilo})$ y $-NHSO_2(\text{arilo opcionalmente sustituido})$ tal como $-NHSO_2\text{-fenilo}$, $-NHSO_2\text{-(2-cianofenilo)}$, $-NHSO_2\text{-(3-cianofenilo)}$, $-NHSO_2\text{-(4-cianofenilo)}$, $-NHSO_2\text{-(2-aminofenilo)}$, $-NHSO_2\text{-(3-aminofenilo)}$ o $-NHSO_2\text{-(4-aminofenilo)}$. Oros grupos N-sulfonamido ejemplares son $-NHSO_2(\text{heterocicloalquilo opcionalmente sustituido})$ tales como $-NHSO_2\text{-(piperazin-1-ilo)}$ y $-NHSO_2(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$ tal como $-NHSO_2\text{-(piridilo opcionalmente sustituido)}$ como $-NHSO_2\text{-(3-piridilo)}$ o $-NHSO_2\text{-(6-amino-3-piridilo)}$.

Como se emplea en el presente documento, el término "S-sulfonamido" se refiere a

un grupo $-S(=O)_2NRR'$, con R y R' como se define en el presente documento.

Como se emplea en el presente documento, el término "urea" se refiere a un grupo $-N(R)C(=O)N(R)(R')$ en donde R y R' son como se define en el presente documento.

5

El término R o el término R', que aparece por sí mismo y sin una designación numérica, a menos que se defina de otra forma, se refiere a una porción seleccionada del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo. Ambas formas sin sustituir y substituidas de los grupos anteriores son abarcadas. De preferencia, los grupos están sin sustituir.

10

Si un grupo R tiene una designación numérica o no, todo un grupo R, incluyendo R, R' y R^z en donde $z = (1, 2, 3, \dots z)$, todo sustituyente, y todo término deberá comprenderse que es independiente de cualquier otro en términos de selección del grupo. En caso de que cualquier variable, sustituyente, o término (*por ejemplo*, arilo, heterociclo, R, etc.) ocurre más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada ocurrencia es independiente de la definición en cualquier otra ocurrencia. Aquellos con destreza en la técnica además reconocerán que ciertos grupos pueden conectarse a una molécula precursora o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos de cualquier extremo como se escriba. De esta manera, a modo de ejemplo solamente, un grupo asimétrico tal como $-C(=O)N(R)-$ puede conectarse a el grupo precursora en cualquiera del carbono o el nitrógeno.

15

20

Como se emplea en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo precedente o antecedente puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido y a menos que se especifique de otra forma, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitaciones uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos o un conjunto de grupos particularmente designado, solo o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, heteroarilo, piridilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , carbamato y urea. Dos sustituyentes pueden unirse en conjunto para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de cinco, seis o siete miembros que consiste en cero a tres

30

35

heteroátomos, por ejemplo que forman metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), totalmente sustituido (*p. ej.*, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), monosustituido (*p. ej.*, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel en cualquier punto intermedio totalmente sustituido y monosustituido (*p. ej.*, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). Cuando los sustituyentes se describen sin calificación en cuanto a sustitución, ambas formas substituida y sin sustituir se abarcan. Cuando se califica un sustituyente como "sustituido", la forma substituida se pretende específicamente. Adicionalmente, diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales a una porción particular pueden definirse según se requiera; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, a menudo inmediatamente después de la frase, "opcionalmente sustituido con". En una definición específica, los sustituyentes opcionales se seleccionan de hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{cicloalquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, o tetrazolilo.

Como se emplea en el presente documento, la expresión "sustituyente opcional" denota que el sustituyente correspondiente puede estar presente o puede estar ausente. De acuerdo con esto, un compuesto que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes opcionales pueden estar sin sustituir o puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

Como se emplea en el presente documento, la expresión "tratar una enfermedad" se refiere a frenar o invertir el progreso de la enfermedad. Tratar una enfermedad incluye tratar un síntoma y/o reducir los síntomas de la enfermedad.

Como se emplea en el presente documento, la expresión "prevenir una enfermedad" se refiere a frenar la enfermedad o el inicio de la enfermedad o su síntoma. Prevenir una enfermedad o desorden puede incluir detener el inicio de la enfermedad o sus síntomas.

Como se emplea en el presente documento, la expresión "dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta, tal como una cápsula o tableta adecuada como una dosis unitaria para un paciente humano. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la Fórmula I que se descubre o que se considera que produce el perfil farmacocinético deseado que produce el efecto

terapéutico deseado. La unidad de dosis está constituida por un compuesto de la Fórmula I, en asociación con al menos un vehículo sal excipiente o sus combinaciones farmacéuticamente aceptables.

5 Como se emplea en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" o "individuo", tal como el sujeto que requiere tratamiento o prevención, puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (*por ejemplo*, un conejillo de Indias, un hámster, una rata, un ratón), un murino (*por ejemplo*, un ratón), un canino (*por ejemplo*, un perro), un felino (*por ejemplo*, un gato), un equino (*por*
 10 *ejemplo* un caballo), un primate, un simio (*por ejemplo*, un mono o antropoide), un mono (*por ejemplo*, un tití, un mandril), un simio (*por ejemplo*, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano. El significado de los términos "eucariota", "animal", "mamífero", etc., es bien conocido en la técnica, por ejemplo puede deducirse de Wehner y Gehring (1995; Thieme Verlag). En el contexto de esta
 15 invención, se prevé particularmente que animales se van a tratar que sean importantes desde el punto de vista económico, agronómico o científico. Organismos científicamente importantes incluyen, pero no están limitados a, ratones, ratas y conejos. Organismos inferiores tales como, *por ejemplo*, moscas de frutas como *Drosophila melagonaster* y nemátodos como *Caenorhabditis elegans* también
 20 pueden ser utilizados en enfoques científicos. Ejemplos no limitantes de animales importantes agronómicos son ovejas, ganados, cerdos, mientras que por ejemplo, gatos y perros pueden ser considerados como animales económicamente importantes. De preferencia, el sujeto/paciente/individuo es un mamífero; más preferible el sujeto/paciente/individuo es un ser humano o mamífero no humano (tal
 25 como, *por ejemplo* un conejillo de indias, un hámster, una rata, un ratón, un conejo, un perro, un gato, un caballo, un mono, un simio, un tití, un mandril, un gorila, un chimpancé, un orangután, un gibón, una oveja, ganado, o un cerdo); aún más preferible, el sujeto/paciente/individuo es un ser humano.

30 Como se emplea en el presente documento, el término "dosis" o "dosificación" se refiere a la cantidad de ingrediente activo que un individuo toma o se le administra a la vez. Por ejemplo, una dosis de 40 mg de un compuesto de la Fórmula I se refiere, en el caso de un régimen de dosis dos veces al día, una situación en donde el individuo toma 40 mg de un compuesto de la Fórmula I dos veces al día, *por ejemplo*
 35 40 mg en la mañana y 40 mg en la tarde. Los 40 mg de la dosis de un compuesto de la Fórmula I pueden dividirse en dos o más unidades de dosificación, *por ejemplo* dos unidades de dosis de 20 mg de un compuesto de la Fórmula I en forma de tableta o dos unidades de dosis de 20 mg de un compuesto de la Fórmula I en la

forma de cápsula.

Como se emplea en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, se refiere a la cantidad suficiente para producir un efecto biológico deseado (por ejemplo, un efecto terapéutico) en un sujeto. De acuerdo con esto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto puede ser una cantidad que es suficiente para tratar o prevenir una enfermedad o desorden, y/o retrasar el inicio o progreso de una enfermedad o desorden, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o desorden, cuando se administra a un sujeto que sufre de o es susceptible a la enfermedad o desorden.

Como se emplea en el presente documento, un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede ser convertido en condiciones fisiológicas o por solvólisis al compuesto especificado o a una sal farmacéutica aceptable de dicho compuesto.

Como se emplea en el presente documento, una "sal farmacéutica aceptable" se pretende que signifique una sal que retiene la efectividad biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es indeseable desde un punto de vista biológica u otro. Un compuesto para utilizar en la invención puede poseer grupos funcionales suficientemente acídicos, suficientes básicos o ambos, y de acuerdo con esto reaccionar con cualquiera de una cantidad de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal farmacéutica aceptable. Sales farmacéuticas aceptables ejemplares incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico, tales como hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrofosfatos, dihidrofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, nitratos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, esobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4 dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilobenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilopropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, propansulfonatos, bencenosulfonatos, toluensulfonatos, trifluorometansulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, mandelatos, piruvatos, estearatos, ascorbatos o salicilatos. Cuando los

compuestos de la invención transportan una porción ácida, sus sales farmacéuticas aceptables convenientes pueden incluir sales de metales alcalinos por ejemplo de sodio o potasio; sales de metales alcalino térreos por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos convenientes tales como amoniaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, N-metilglucamina, 5 procaína y semejantes. Sales farmacéuticas aceptables son bien conocidas en la técnica.

Como se emplea en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente 10 aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia sin Ingrediente Farmacéutico Activo (API se refiere a un Active Pharmaceutical Ingredient) tales como desintegradores, aglutinantes, rellenos y lubricantes empleados para formular productos farmacéuticos. En general son seguros para administrar a humanos de acuerdo con normas gubernamentales establecidas, 15 incluyendo aquellas promulgadas por la Administración de Alimentos y Fármacos de los E.U.A. y la Agencia Médica Europea. Vehículos o excipientes farmacéuticos aceptables son bien conocidos por aquellos con destreza en la técnica.

Como se entiende por la persona con destreza en la especialidad, ciertas variables 20 en la lista de sustituyentes son repetitivas (diferente nombre al mismo sustituyente), genéricas para otros términos en la lista, y/o hay superposición parcial en contenido con otros términos. En los compuestos de la invención, la persona con destreza en la especialidad reconoce que sustituyentes pueden conectarse al resto de la molécula mediante una cantidad de posiciones y las posiciones preferidas son como se ilustra 25 en los Ejemplos.

Los compuestos de la invención son inesperadamente potentes y selectivos inhibidores de LSD1, Prevenir la inhibición de "efectos inespecíficos" pueden prevenir efectos secundarios indeseados o indeseables como el efecto de queso asociado 30 con MAO-A. Los compuestos de la invención de esta manera son útiles para el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad o desorden asociado con LSD1, Esto incluye cáncer, enfermedades neurológicas e infecciones virales, entre otras.

De preferencia, los compuestos de la Fórmula I, incluyendo compuestos de las 35 Fórmulas Ia, Ia-1, Ib y Ic, así como cualesquiera sales y solvatos de los mismos, se emplean para el tratamiento o prevención de cáncer, y más preferible para el tratamiento de cáncer. Cánceres que pueden ser tratados (o evitados) con los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a cánceres tales como:

Cánceres hematológicos (también designados en el presente documento como cánceres de sangre), incluyendo cánceres de la sangre, medula ósea y nodos linfáticos tales como leucemias (por ejemplo leucemia mielógena aguda (LMA),
 5 leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia de células pilosas), enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplástico y linfomas (por ejemplo enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkiniano (linfoma maligno));

10

Cáncer de mama, incluyendo carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal in situ, carcinoma lobular y carcinoma ductal y lobular mixtos.

Cáncer pulmonar tales como carcinoma broncogénico (por ejemplo de células
 15 escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma crondromatoso y mesotelioma;

Cánceres gastrointestinales tales como de esófago (por ejemplo de carcinoma de
 20 células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), de estómago (por ejemplo carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (por ejemplo adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (por ejemplo adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma,
 25 fibroma), y de intestino grueso (por ejemplo adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma piloso, hamartoma, leiomioma);

Cánceres de tracto genitourinario tales como de riñón (por ejemplo adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (por ejemplo
 30 carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), de próstata (por ejemplo adenocarcinoma, sarcoma), y testículos (por ejemplo seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células de intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma);

35

Cáncer de hígado tal como hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma;

Cáncer de huesos tal como sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células de retículo), mieloma múltiple, cordoma tumor de células gigantes maligno, osteocronfoma (osteocartilaginoso exostoses), condroma benigno,
 5 condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;

Cánceres de sistema nervioso tales como del cráneo (por ejemplo osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (por ejemplo
 10 meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (por ejemplo astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, y sarcoma;

Cánceres ginecológicos tales como de útero (por ejemplo carcinoma endometrial), de
 15 cérvix (por ejemplo cervical carcinoma, displasia cervical pre-tumor), de ovarios (por ejemplo carcinoma de ovarios (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (por ejemplo
 20 carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (por ejemplo carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario)) y de tubos de falopio (carcinoma);

25 Cáncer cardíaco tal como sarcoma (por ejemplo angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma;

Cáncer de la piel tal como melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, y sarcoma de Kaposi; y
 30

Cáncer de glándulas suprarrenales tales como neuroblastoma.

De acuerdo con esto, en una realización, los compuestos de la invención se emplean para el tratamiento o prevención de cáncer, particularmente para el tratamiento de
 35 cáncer, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de la sangre, leucemia, linfoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, sarcoma, mieloma y cáncer de piel. En otra realización, los compuestos de la invención se emplean para

el tratamiento o prevención (particularmente para el tratamiento) de cánceres de sangre (también conocidos como cánceres hematológicos), incluyendo leucemias (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LAM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células pilosas), linfomas y mielomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer del cerebro o cáncer de la piel. En una realización preferida, los compuestos de la Fórmula I, incluyendo compuestos de las Fórmulas Ia, Ia-1, Ib e Ic, se emplean para el tratamiento de cáncer de la sangre. Más preferible, los compuestos de la Fórmula I, incluyendo compuestos de las Fórmulas Ia, Ia-1, Ib e Ic, se emplean para el tratamiento de leucemia, incluyendo leucemia mielógena aguda (LAM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia de células pilosas.

Típicamente, compuestos de acuerdo con las Fórmulas I, Ia, Ia-1, Ib o Ic pueden ser efectivos en una cantidad desde aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg por día con base en peso corporal total. El ingrediente activo puede ser administrado de inmediato, o puede ser dividido en una cantidad de más pequeñas dosis para administrarse a intervalos predeterminados de tiempo. La unidad de dosis conveniente para cada administración puede ser *por ejemplo*, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 2000 mg, de preferencia de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 1000 mg. Aún más preferible, la cantidad de ingrediente activo administrado es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 100 mg por día. Estas dosis dependerán de los parámetros farmacocinéticos del compuesto particular y otras propiedades IDME así como la eficacia del compuesto en un ámbito de enfermedad particular.

Habrà de entenderse que los intervalos de dosis anteriormente establecidos son solo ejemplares y no se pretende que limiten el alcance de esta invención. La cantidad terapéuticamente efectiva para cada compuesto activo puede variar con factores incluyendo pero no limitados a la actividad del compuesto empleado, estabilidad del compuesto activo en el cuerpo del paciente, severidad de las condiciones a aliviar, el peso total de los pacientes tratados, la ruta de administración, la facilidad de absorción, distribución y excreción del compuesto activo por el cuerpo, la edad y sensibilidad del paciente a tratar y semejantes, como será aparente para una persona con destreza en la especialidad. La cantidad de administración puede ser ajustada como cambien los diversos factores con el tiempo.

Mientras que es posible que un compuesto de la invención se administre para utilizar en terapia directamente como tal, se administra típicamente en la forma de una composición farmacéutica, que comprende el compuesto como ingrediente farmacéutico activo junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados por cualquier medio que logre su propósito pretendido. Ejemplos incluyen administración por rutas oral, parenteral, intravenosa, subcutánea o tópica.

Para suministro oral, los compuestos activos pueden ser incorporados en una formulación que incluye vehículos farmacéuticos aceptables tales como aglutinantes (*por ejemplo*, gelatina, celulosa, goma tragacanto), excipientes (*por ejemplo*, almidón, lactosa), lubricantes (*por ejemplo*, estearato de magnesio, dióxido de silicio), agentes disgregantes (*por ejemplo*, alginato, Primogel, y almidón de maíz), y agentes endulzantes o saborizantes (*por ejemplo*, glucosa, sacarosa, sacarina, metil salicilato y menta). La formulación puede ser suministrada de manera oral en la forma de cápsulas de gelatina circunscritas o tabletas comprimidas. Cápsulas y tabletas pueden ser preparadas con cualesquiera técnicas convencionales. Las cápsulas y tabletas también pueden ser cubiertas con diversos revestimientos conocidos en la especialidad para modificar los sabores, gustos, colores y formas de las cápsulas y tabletas. Además, vehículos líquidos tales como ácido graso también pueden ser incluidos en las cápsulas.

Formulaciones orales convenientes también pueden estar en la forma de suspensiones, jarabes, goma de mascar, obleas, elixires y semejantes. Si se desea, agentes convencionales para modificar sabores, gustos, colores y formas de las formas especiales también pueden incluirse. Además, para administración conveniente por tubo de alimentación enteral en pacientes incapaces de tragar, los compuestos activos pueden ser disueltos en vehículo de aceite vegetal lipofílico aceptable tal como aceite de oliva, aceite de maíz y de cártamo.

Los compuestos activos también pueden ser administrados en forma parenteral como solución o suspensión, o en forma liofilizada capaz de conversión en forma de solución o suspensión antes de uso. En estas formulaciones, diluyentes o vehículos farmacéuticos aceptables tales como agua estéril y tampón de salino fisiológico pueden ser empleados. Otros disolventes convencionales, tampones de pH,

estabilizantes, agentes anti-bacterianos, surfactantes y antioxidantes todos pueden ser incluidos. Por ejemplo, componentes útiles incluyen tampones de cloruro de sodio, acetatos, citratos o fosfatos, glicerina, dextrosa, aceites no volátiles, metilparabenos, polietilenglicol, propilenglicol, bisulfato de sodio, alcohol bencílico, ácido ascórbico y semejantes. Las formulaciones parenterales pueden almacenarse en cualesquiera recipientes convencionales tales como ampollitas y frasquitos.

Rutas de administración tópica incluyen aplicaciones nasales, bucales, mucosales, rectales o vaginales. Para administración tópica, los compuestos activos pueden ser formulados en lociones, cremas, ungüentos, geles, polvos, pastas, rocíos, suspensiones, gotas y aerosoles. De esta manera, uno o más agentes espesantes, humectantes y agentes estabilizantes pueden ser incluidos en las formulaciones. Ejemplos de estos agentes incluyen pero no están limitados a polietilén glicol, sorbitol, goma de xantano, petrolato, cera de abejas, o aceite mineral, lanolina, escualeno y semejantes. Una forma especial de administración tópica se suministra por un parche transdérmico. Métodos para preparar parches transdérmicos se describen, por ejemplo en Brown, *et al.* (1988) *Ann. Rev. Med.* 39:221-229 que se incorpora en el presente documento por referencia.

Implante subcutáneo para liberación sostenida de los compuestos activos también puede ser una ruta conveniente para administración. Esto involucra procedimientos quirúrgicos para implantar un compuesto activo en cualquier formulación conveniente en un espacio subcutáneo, *por ejemplo*, por debajo de la pared abdominal anterior. Ver, *p. ej.*, Wilson *et al.* (1984) *J. Clin. Psych.* 45:242-247, Hidrogeles pueden emplearse como un vehículo para la liberación sostenida de los compuestos activos. Hidrogeles en general se conocen en la técnica. Típicamente se elaboran por entrelazamiento de polímeros biocompatibles de alto peso molecular en una red, que se hincha en agua para formar un material tipo gel. De preferencia, hidrogeles son biodegradables o bioabsorbibles. Para propósitos de la presente invención, hidrogeles elaborados de polietilén glicoles, colágeno, o poli(ácido glicólico-co-L-láctico). Véase, por ejemplo, Phillips *et al.* (1984) *J. Pharmaceut. Sci.*, 73: 1718-1720,

Los compuestos activos también pueden ser conjugados, a un polímero de alto peso molecular no peptídico, no inmunogénico, soluble en agua para formar un conjugado de polímero. Por ejemplo, un compuesto activo está unido covalentemente con polietilén glicol para formar un conjugado. Típicamente, este conjugado exhibe mejorada solubilidad, estabilidad y reducida toxicidad e inmunogenicidad. De esta manera, cuando se administra a un paciente, el compuesto activo en el conjugado

puede tener una más prolongada vida media en el cuerpo, y exhibir mejor eficacia. Ver en general, Burnham (1994) *Am. J. Hosp. Pharm.* 15:210-218, Proteínas PEGiladas actualmente se utilizan en terapias de reemplazo de proteínas y para otros usos terapéuticos. Por ejemplo, interferón PEGilado (PEG-INTRON A®) se emplea clínicamente para tratar Hepatitis B. Adenosina desaminasa PEGilada (ADAGEN®) se utiliza para tratar severa enfermedad de inmunodeficiencia combinada (SCIDS). L-asparaginasa PEGilada (ONCAPSPAR®) se utiliza para tratar leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se prefiere que el enlace covalente entre el polímero y el compuesto activo y/o el propio polímero sea hidrolíticamente degradable en condiciones fisiológicas. Estos conjugados conocidos como "profármacos" pueden liberar fácilmente el compuesto activo dentro del cuerpo. Liberación controlada de un compuesto activo también puede lograrse al incorporar el ingrediente activo en microcápsulas, nanocápsulas, o hidrogeles generalmente conocidos en la técnica. Otros profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados N-acilo, derivados N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, fosfato ésteres, sales de metal y sulfonato ésteres.

Liposomas también pueden emplearse como vehículos para los compuestos activos de la presente invención. Los liposomas son micelios elaborados de diversos lípidos tales como colesterol, fosfolípidos, ácidos grasos y sus derivados. Diversos lípidos modificados también pueden ser empleados. Liposomas pueden reducir la toxicidad de los compuestos activos, e incrementar su estabilidad. Métodos para preparar suspensiones liposómicas que contienen ingredientes activos en general se conocen en la técnica. Ver, *p. ej.*, Patente de los E.U.A. No. 4,522,811; Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976).

Los compuestos activos también pueden ser administrados en combinación con otro agente activo que trata o evita sinérgicamente los mismos síntomas o es efectivo para otra enfermedad o síntoma en el paciente tratado siempre que otro agente activo no interfiera con o afecta adversamente los efectos de los compuestos activos de esta invención. Estos otros agentes activos incluyen pero no están limitados a agentes anti-inflamatorios, agentes antivirales, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antitrombóticos, fármacos cardiovasculares, agentes para reducir el colesterol, fármacos anti-cáncer, fármacos para hipertensión, y semejantes.

Terapia de combinación incluye administración de una sola formulación de dosis

farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como administración del compuesto de la invención y cada agente activo adicional en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Si se administra por separado, la administración puede ser simultánea, secuencial o
 5 separada, y el compuesto de la invención y el o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser administrados por la misma ruta de administración o utilizando diferentes rutas de administración, por ejemplo un compuesto se puede administrar en forma oral y el otro en forma intravenosa.

10 En particular, cuando un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic se utiliza para el tratamiento o prevención de cáncer, el compuesto puede ser administrado en combinación con uno o más agentes adicionales que se conocen son útiles en el tratamiento o prevención de cáncer, incluyendo quimioterapia o radioterapia.

15 Típicamente, para terapia de combinación con un compuesto de la invención cualquier agente antineoplásico que tiene actividad contra cáncer que se trata o evita con un compuesto de la invención, puede ser empleado. Ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos y métodos de la presente invención incluyen en general y como sea apropiado,
 20 agentes alquilantes, anti-metabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino, modificadores de respuesta biológica e inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos. Clases ejemplares de agentes antineoplásicos
 25 incluyen las antraciclinas, fármacos vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleósidos citotóxicos, epotilonas, discodermolidas, pteridinas, diinenos y podofilotoxinas. Miembros particularmente útiles de esas clases incluyen por ejemplo, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina
 30 arabinosido, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina tales como etopósido, etopósido fosfato o tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, paclitaxel y semejantes. Otros agentes antineoplásicos útiles incluyen estramustina, carboplatina, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato,
 35 dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecán, ara-C, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados poridobenzoindol, interferones e interleucinas.

De esta manera, un compuesto de la fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic de acuerdo con la

presente invención puede utilizarse para el tratamiento o prevención de cáncer, en donde el compuesto se va a administrar en combinación con uno o más agentes antineoplásicos. Los agentes antineoplásicos a administrar para terapia de combinación pueden ser seleccionados según será apropiado de: un inhibidor de angiogénesis de tumor (por ejemplo, un inhibidor de proteasa, un inhibidor quinasa receptor de factor crecimiento epidérmico, o un inhibidor quinasa receptor de factor de crecimiento endotelial vascular); un fármaco citotóxico (por ejemplo, un antimetabolito, tal como antimetabolitos análogos de pirimidina y purina); un agente antimitótico (por ejemplo, un fármaco estabilizante de microtúbulos o un alcaloide antimitótico); un complejo de coordinación de platino; un antibiótico anti-tumor; un agente alquilante (por ejemplo, un mostaza de nitrógeno o una nitrosourea); un agente endócrino (por ejemplo, un adrenocorticosteroide, un andrógeno, un antiandrógeno, un estrógeno, un antiestrógeno, un inhibidor de aromatasa, un agonista de la hormona de liberación de gonadotropina, o un análogo de la somatostatina); o un compuesto dirigido a una enzima o receptor que se sobreexpresa y/o de otra forma esté involucrado en una ruta metabólica específica que esté mal regulada en la célula tumoral (por ejemplo, inhibidores de ATP y GTP fosfodiesterasa, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de las proteínas quinasas (tales como inhibidores de serina, treonina y tirosina quinasa (por ejemplo, tirosina quinasa proteína Abelson)) y los diversos factores de crecimiento, sus receptores y sus inhibidores de quinasa (tales como inhibidores de quinasa receptor de factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de quinasa receptor de factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores de factor de crecimiento de fibroblastos, inhibidores de receptor de factor de crecimiento tipo insulina e inhibidores de quinasa de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas)); inhibidores de aminopeptidasa; inhibidores de proteasoma; inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de la ciclooxigenasa-1 o la ciclooxigenasa-2); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, inhibidores de la topoisomerasa I o inhibidores de la topoisomerasa II); o agentes retinoides.

30

Un agente alquilante que puede emplearse como un agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser por ejemplo, una mostaza de nitrógeno (tal como ciclofosfamida, mecloretamina (clormetina), uramustina, melfalán, clorambucil, ifosfamida, bendamustina, o trofosfamida), una nitrosourea (tal como carmustina, estreptozocina, fotemustina, lomustina, nimustina, prednimustina, ranimustina, o semustina), un alquil sulfonato (tal como busulfan, mannosulfan, o treosulfan), una aziridina (tal como hexametilmelamina (altretamina), trietilenmelamina, tiotepa (N,N'-trietilentiofosforamida), carbocuna, o triazicuona),

35

una hidrazina (tal como procarbazona), un triazeno (tal como dacarbazina), o imidazotetrazinas (tales como temozolomida).

Un complejo de coordinación de platino que puede emplearse como un agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser por ejemplo, cisplatina, carboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, satraplatina o tetranitrato de triplatina.

Un fármaco citotóxico que puede emplearse como un agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser por ejemplo, un antimetabolito, incluyendo antimetabolitos análogos de ácido fólico (tales como aminopterina, metotrexato, pemetrexed, o raltitrexed), antimetabolitos análogos de purina (tales como cladribina, clofarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina (incluyendo la forma profármaco azatioprina), pentostatina o 6-tioguanina), y antimetabolitos análogos de pirimidina (tales como citarabina, decitabina, azacitidina, 5-fluorouracil (incluyendo sus formas profármacos capecitabina y tegafur), floxuridina, gemcitabina, enocitabina o sapacitabina).

Un agente antimetabólico que puede emplearse como un agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser por ejemplo un taxano (tal como docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel/taxol, o tesetaxel), un Vinca alcaloide (tal como vinblastina, vincristina, vinflunina, vindesina, vinzolidina o vinorelbina), una epotilona (tal como epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, epotilona E, o epotilona F) o un análogo de epotilona B (tal como ixabepilona/azaepotilona B).

Un antibiótico anti-tumor que puede emplearse como un agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser por ejemplo, una antraciclina (tal como aclarubicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, amrubicina, pirarubicina, valrubicina, o zorubicina), una antracendiona (tal como mitoxantrona o pixantrona) o un antibiótico anti-tumor aislado de *Streptomyces* (tal como actinomicina (incluyendo actinomicina D), bleomicina, mitomicina (incluyendo mitomicina C), o plicamicina).

Un inhibidor de tirosina quinasa que puede emplearse como un agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser por ejemplo, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, o vandetanib.

Un inhibidor de topoisomerasa que puede emplearse como un agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser por ejemplo, un inhibidor de topoisomerasa I (tal como irinotecan, topotecan, camptotecin, belotecan, rubitecan, o lamellarina D) o un inhibidor de topoisomerasa II (tal como amsacrina, etopósido, etopósido fosfato, tenipósido, o doxorubicina).

Agentes adicionales antineoplásicos pueden emplearse en combinación con un compuesto de la presente invención. Los agentes antineoplásicos pueden incluir moléculas biológicas o químicas, tales como ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF (TRAIL), tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol, raloxifen, dietilostibestrol, bicalutamida, nilutamida, flutamida, aminoglutetimida, anastrozol, tetrazol, análogos de hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH), cetoconazol, goserelina acetato, leuprolida, megestrol acetato, prednisona, mifepristona, amsacrina, bexarotena, estramustina, irofulven, trabectedina, cetuximab, panitumumab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab, gemtuzumab, alvocidib, seliciclib, ácido aminolevulínico, metil aminolevulinato, efaproxiral, porfimer sodio, talaporfina, temoporfina, verteporfina, anagrelida, trióxido de arsénico, atrasentan, bortezomib, carmofur, celecoxib, demecolcine, elesclomol, elsamitrucina, etoglucid, lonidamina, lucanthone, masoprocol, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, oblimersen, omacetaxina, sitimagene, ceradenovec, tegafur, testolactona, tiazofurina, tipifarnib, y vorinostat.

Ejemplos de agentes retinoides incluyen todos los derivados naturales, recombinantes y sintéticos o miméticos de vitamina A, por ejemplo, retinil palmitato, retinoil-beta-glucurónido (vitamina A1 beta-glucurónido), retinil fosfato (fosfato de vitamina A1), retinil ésteres, 4-oxoretinol, 4-oxoretinaldehído, 3-dehidroretinol (vitamina A2), 11-cis-retinal (11-cis-retinaldehído, 11-cis o neo b vitamina A1 aldehído), 5,6-epoxiretinol (5,6-epoxi vitamina A1 alcohol), anhidroretinol (anhidro vitamina A1) y 4-cetoretinol (4-ceto-vitamina A1 alcohol), ácido todo trans-retinoico (ATRA; Tretinoin; ácido de vitamina A; ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico [CAS No. 302-79-4]), formulaciones lípidas de ácido todo-trans retinoico (p. ej., ATRA-IV), ácido 9-cis retinoico (9-cis-RA; Alitretinoína; PanretinTM; LGD1057), ácido 13-cis retinoico (isotretinoína), ácido (E)-4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-propenil]-benzoico, ácido 3-metil-(E)-4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-propenil]-benzoico, ácido Fenretinida (N-(4-hidroxifenil)retinamida; 4-HPR), etretinato, éster etílico del ácido ((todo-E)-9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-dimetil-2,4,6,8-nonatetraenoico;

- tegison), ácido acitretina ((todo-E)-9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-dimetil-2,4,6,8-nonatetraenoico; Ro 10-1670; soriatane; Neotigason), tazaroteno (6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)-etnil]nicotinato de etilo; Tazorac; Avage; Zorac), tocoretinato (9-cis-tretinoin; Tocoferil), ácido adapaleno (6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico; Diferina), Motretinida (trimetilmetoxifenil-N-etilretinamida; Trasmaderm), retinaldehído (Retinal), CD437 ácido (6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftalen carboxílico; AHPN), CD2325, ST1926 ácido ([E-3-(4'-hidroxi-3'-adamantilbifenil-4-il)acrílico), ST1878 (2-[3-[2-[3-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)fenoxi]etoxi]fenoxi]isobutirato de metilo), ST2307, ST1898, ST2306, ST2474, MM11453, MM002 (3-Cl-AHPC), MX2870-1, MX3350-1, MX84, y MX90-1, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido fitánico (ácido 3,7,11,15-tetrametil hexadecanoico), MS6682 (ácido metopreno), LG100268 (LG268), LG100324, SR11203 ([2-(4-carboxifenil)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1,3-ditiano), SR11217 ácido (4-(2-metil-1-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-propenil)benzoico), SR11234, SR11236 (2-(4-carboxifenil)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1,3-dioxano), SR11246, AGN194204, derivados de 9-cis-RA tal como LGD1069 (3-metil TTNEB; Bexaroteno; Targretin®; ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil) etenil] benzoico).
- Ejemplos de inhibidores de la histona deacetilasa incluyen, sin limitaciones, MS-275 (SNDX-275; Entinostat), FK228 (FR901228; depsipéptido; Romidepsina), CI-994 (Acetildinalina; Tacedinalina), Apicidina (ciclo[(2S)-2-amino-8-oxodecanoil-1-metoxi-L-triptofil-L-isoleucil-(2R)-2-piperidinexacarbonil]), A-161906 (ácido 7-[4-(4-cianofenil)fenoxi]-heptanohidroxámico), Scriptaid (hidroxiamida de ácido 6-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isoquinolin-2-il)-hexanoico), PXD-101 (Belinostat), CHAP (péptido que contiene ácido hidroxámico cíclico), LAQ-824 (dacinostat), BML-EI319 (depudecina), O3139 (oxamflatina), NSC 696085 (piroxamida), MW2796; MW2996, T2580 (trapoxina A), AN-9 (Pivanex), W222305 (tributirina) tricostatina A, tricostatina C, ácido butírico, ácido valproico (VPA), ácido Suberoilánilida hidroxámico (SAHA; vorinostat), bishidroxamida de ácido m-carboxicinnámico (CBHA), ácido salicilbishidroámico (S607; SHA; SHAM); ácido suberoil bishidroxámico (SBHA); ácido azelaico bishidroxámico (ABHA); azelaic-1-hidroxamato-9-anilida (AAHA); 3Cl-UCHA (ácido 6-(3-clorofeniloureido) caproico hidroxámico); y butirato de sodio, 4-fenilbutirato, fenilacetato, valerato, esovalerato, butiramida, esobutiramida, 3-bromopropionato y valproato.

También fármacos biológicos, como anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, construcciones de anticuerpos (por ejemplo, construcciones de una sola cadena), y/o

anticuerpos modificados (como anticuerpos injertados con CDR, anticuerpos humanizados, anticuerpos “totalmente humanizados”, etc.), dirigidos contra cáncer o marcadores de tumor/factores/citoquinas involucrados en cáncer pueden ser empleados en enfoques coterapéuticos con los compuestos de la invención.

5 Ejemplos de estas moléculas biológicas son alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rituximab, rovelizumab, rolizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab, tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Otros agentes biológicos incluyen pero no están limitados a proteínas

20 inmunomoduladores tales como citoquinas (tales como interleucina-2 (IL-2, Aldesleucina), Epoietina-alfa; EPO), granulocito-CSF (G-CSF; Filgrastina), y granulocito-macrófago-CSF (GM-CSF; sargramostim) e interferones, (por ejemplo, interferón-alfa, interferón-beta e interferón-gamma), bacilus Calmette-Guerin, levamisol y octreotida, endostatina, genes supresores de tumor (por ejemplo, DPC4, NF- 1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1, y BRCA2), y vacunas para el cáncer (por

25 ejemplo, antígenos asociados a tumor tales como gangliósidos (GM2), antígeno específico de la próstata (PSA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo, cánceres de mama, de pulmón, gástrico y pancreático), antígenos asociados a melanoma (MART-I, gap100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos de virus de papiloma E6 y E7, células enteras o porciones/lisados de células tumorales autólogas y células tumorales alogénicas.

Descripción de rutas de síntesis general

35

Compuestos de la Fórmula I pueden ser sintetizados de acuerdo con o en analogía con las rutas generales descritas a continuación. A menos que se establezca de otra forma, en los métodos descritos a continuación, los significados de los diferentes

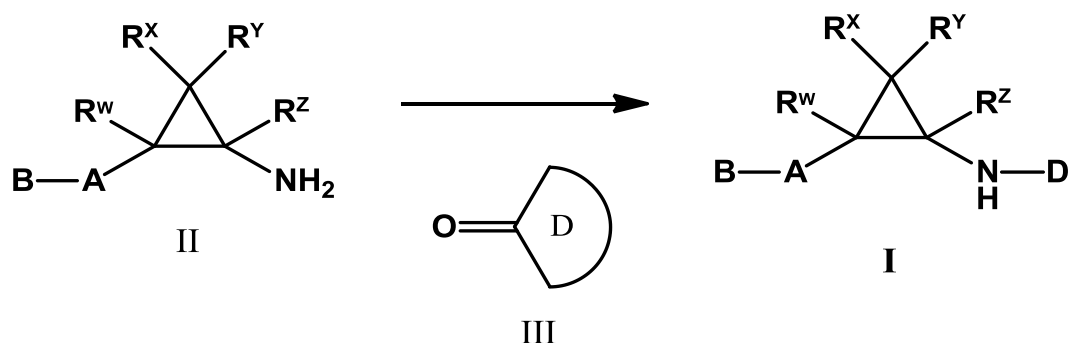
sustituyentes en cada intermedio sintético y en cada compuesto de la fórmula I son los significados descritos anteriormente respecto a un compuesto de la fórmula I. Otras rutas conocidas por la persona con destreza ordinaria, así como otros reactivos intermedios, también pueden ser utilizados para llegar a los compuestos de la

5 Fórmula I. Los esquemas de reacción descritos a continuación se pretenden solo que representen ejemplos de la invención y de ninguna manera se pretende que sean un límite para la invención. En algunos de los procedimientos descritos a continuación, puede ser necesario o recomendable proteger grupos reactivos o lábiles con grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de estos grupos protectores, como

10 los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene TW y Wuts PGM "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", 4^a edición, Wiley, 2006). Cuando un grupo protector está presente, será necesaria una etapa de desprotección posterior, que puede realizarse en condiciones estándar bien conocidas en la especialidad, tales como las descritas

15 en la referencia anterior.

En general, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse mediante alquilación reductora de un derivado ciclopropilamino de la fórmula II con una cetona de la fórmula III, como se muestra a continuación en el Esquema 1:



ESQUEMA 1

En el que A, B, D, R^W , R^X , R^Y , R^Z tienen los significados descritos anteriormente en relación a un compuesto de la fórmula I.

25

La alquilación reductora puede realizarse en condiciones estándar para alquilaciones reductoras, bien conocidas en la especialidad. Por ejemplo, un conjunto de condiciones convenientes es reaccionar II con III utilizando un agente de reducción tal como un borohidruro (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio) en un disolvente conveniente tal como dicloroetano o metanol, opcionalmente

30 en presencia de un ácido tal como ácido acético. A fin de conducir la reacción, es

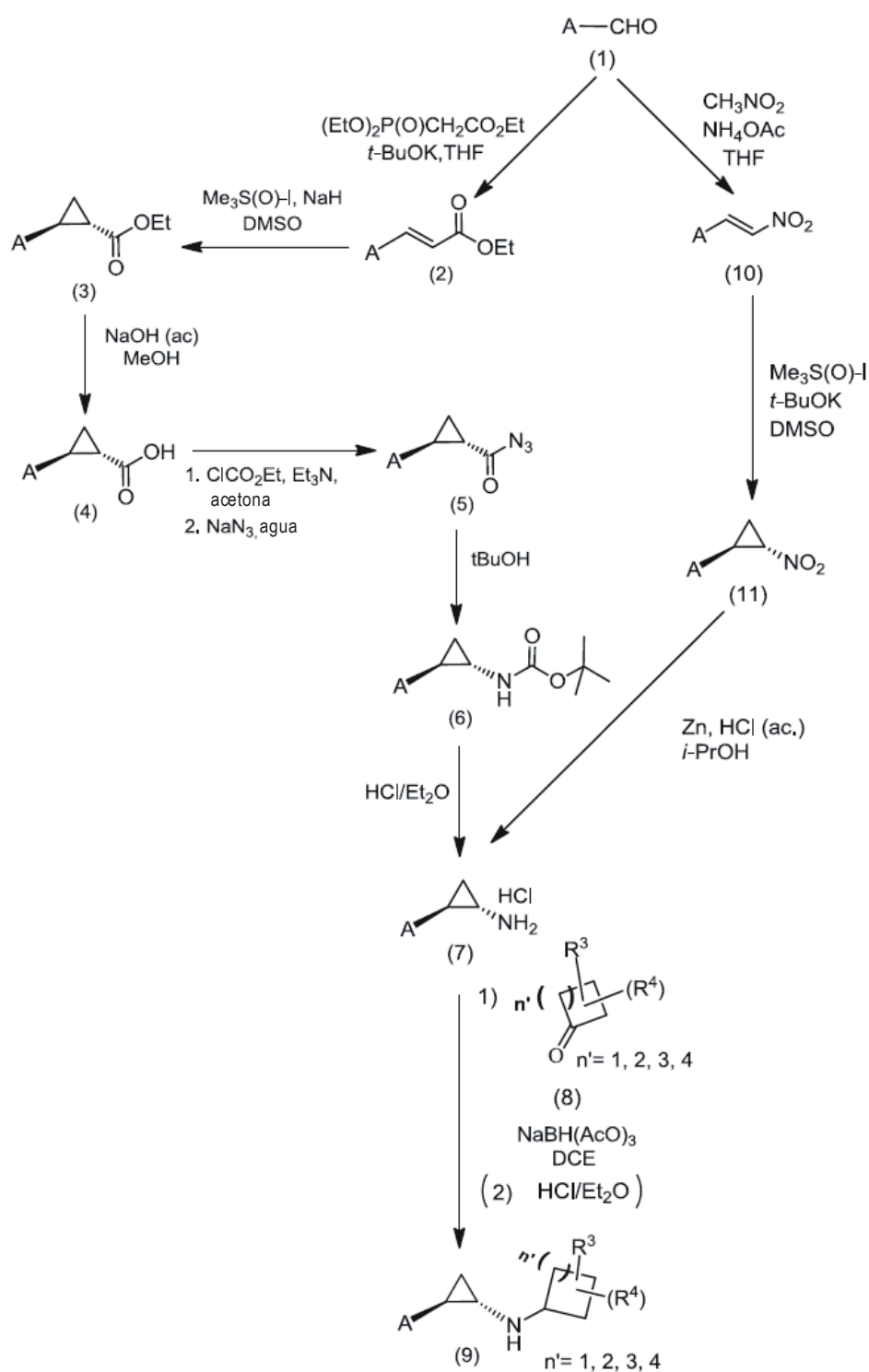
necesario que cualquier otro grupo amino que pueda estar presente ya sea en II o en III esté protegido utilizando grupos amino protectores convencionales para prevenir cualesquiera reacciones secundarias; una etapa de desprotección posterior se requerirá entonces si este grupo protector amino está presente, a fin de obtener un
5 compuesto de la fórmula I. Cualquier grupo amino-protector conveniente puede emplearse, tal como por ejemplo un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc). Si se emplea Boc, la desprotección puede llevarse a cabo en condiciones estándar, por ejemplo en condiciones acídicas utilizando HCl en un disolvente orgánico tal como éter dietílico o 1,4-dioxano, o ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano. Cuando HCl se utiliza
10 en la última etapa de la síntesis, compuestos de la fórmula I se obtienen como una sal hidrocioruro. Igualmente, si TFA se emplea, los compuestos se obtendrán como un trifluoroacetato.

Los derivados ciclopropilamino de la fórmula II y las cetonas de la fórmula III están
15 comercialmente disponibles o pueden prepararse siguiendo métodos descritos en la literatura.

A continuación se describen métodos más detallados para obtener los compuestos de la fórmula I.

20

Los compuestos de la Fórmula I en donde R^w , R^x , R^y , $R^z = H$ pueden ser sintetizados, por ejemplo por la ruta general descritas en el Esquema 2, Esta ruta es particularmente conveniente para compuestos en donde $B = H$ o R^1 ya que el aldehído correspondiente (1) ya está comercialmente disponible o puede obtenerse
25 fácilmente. En el Esquema 2 a continuación, para propósitos esquemáticos “B” se ha omitido.



5

ESQUEMA 2: DCE (dicloroetano), DMSO (dimetilsulfóxido), THF (tetrahidrofurano).
ac = acuoso.

Aldehídos de la Fórmula (1) se someten a una reacción Horner-Wadsworth-Emmons
10 utilizando fosfonoacetato de trietilo y una base de preferencia terc-butóxido de
potasio en un disolvente conveniente tal como tetrahidrofurano para obtener los

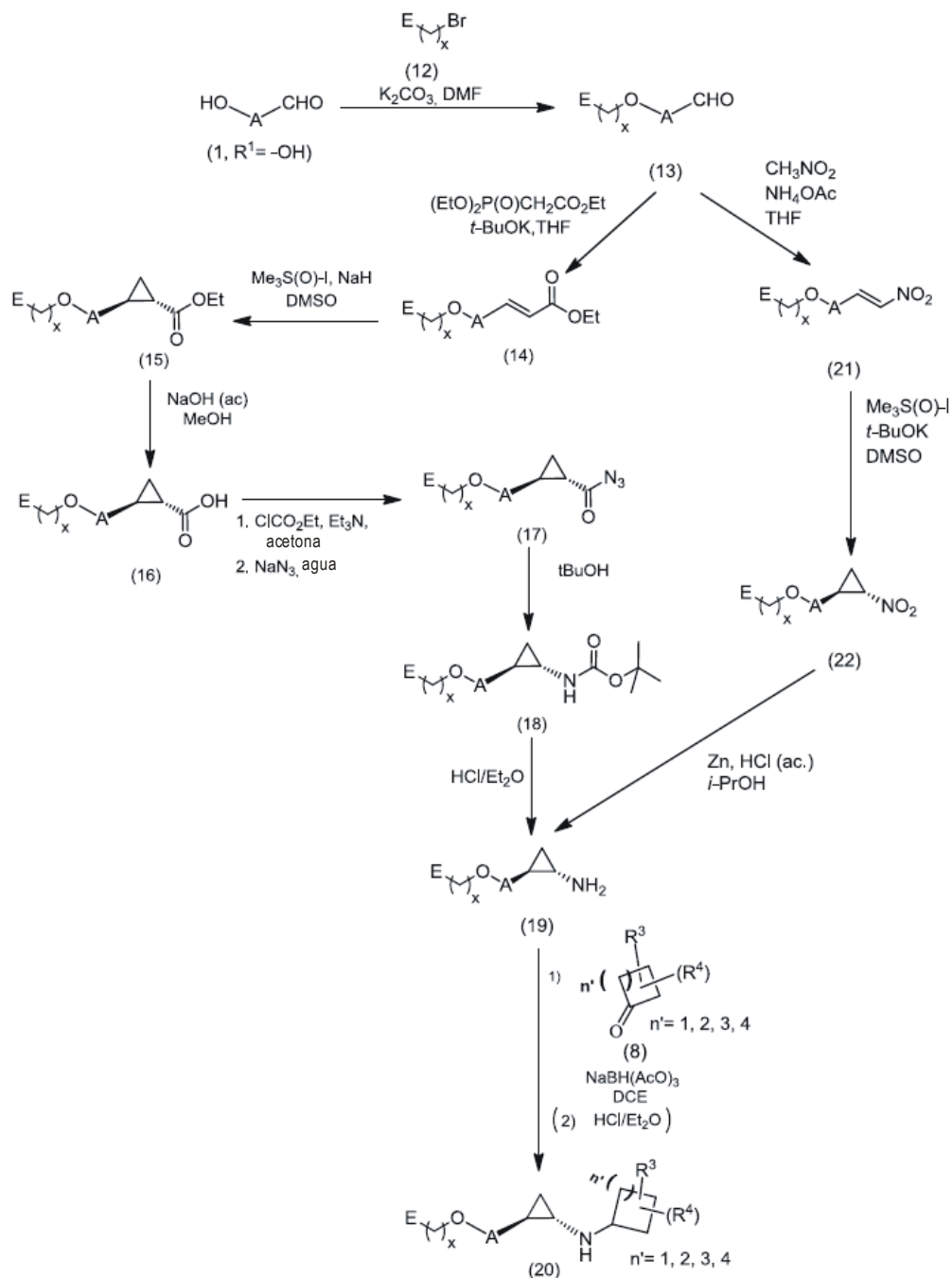
derivados de acrilato de etilo de la fórmula (2) que después se someten a reacción de ciclopropanación utilizando yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro de sodio en dimetilsulfóxido tal como un disolvente que lleva a derivados (trans)-ciclopropancarboxilato de etilo de la fórmula (3) (que se obtiene como mezcla
 5 racémica trans ((1S,2R) y (1R,2S))). La hidrólisis a los derivados de ácido (trans)-ciclopropancarboxílico correspondientes de la fórmula (4) puede realizarse en condiciones básicas utilizando por ejemplo NaOH en un disolvente conveniente tal como MeOH. La reacción posterior del compuesto (4), primero con cloroformiato de etilo y trietilamina en acetona y posteriormente con una azida de sodio en agua, lleva
 10 a la formación de derivados (trans)-ciclopropancarboxilato de la fórmula (5). La reacción con terc-butanol resulta en la formación de derivados (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de la fórmula (6). La desprotección del grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente conveniente tal como éter dietílico o utilizando HCl en 1,4-dioxano, lleva a
 15 la formación de los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (7).

Como alternativa, los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (7) pueden sintetizarse por reacción de aldehídos de la fórmula (1) con nitrometano y acetato de amonio utilizando tetrahidrofurano como un disolvente, lo que lleva a la formación de
 20 nitroestireno de la fórmula (10). Posterior reacción de ciclopropanación utilizando yoduro de trimetilsulfoxonio y terc-butoxido de potasio resulta en la formación de derivados trans nitrociclopropilo de la fórmula (11) (que se obtienen como una mezcla racémica trans ((1S,2R), (1R,2S))) y reducción final utilizando zinc en ácido clorhídrico da como resultado los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula
 25 (7).

Alquilación reductora de los derivados de la fórmula (7) con cetonas de la fórmula (8) en condiciones estándar, por ejemplo utilizando triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio como agente reductor en un disolvente conveniente tal como
 30 dicloroetano o metanol lleva a la formación de derivados (trans)-ciclopropilamino de la fórmula (9), que corresponde a un compuesto de la fórmula I, y particularmente la, en donde R^w , R^x , R^y , $R^z = H$. En caso en que las cetonas de la fórmula (8) contienen un grupo amino protegido, por ejemplo una amina Boc-protegida (Boc:terc-butoxicarbonilo), se requerirá una etapa de reacción de desprotección adicional para
 35 hacer un compuesto (9), que puede desempeñarse en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente conveniente tal como éter dietílico, o utilizando HCl en 1,4-dioxano.

Los aldehídos de la fórmula (1) y las cetonas de la fórmula (8) están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos bien conocidos a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

- 5 Los compuestos de la Fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y $L = -(CH_2)_x-O-$ (en donde x es como se define previamente) pueden sintetizarse, por ejemplo por la ruta general descrita en el Esquema 3:



ESQUEMA 3: DCE (Dicloroetano), DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (Dimetilsulfóxido), THF (Tetrahidrofurano)

La alquilación de aldehídos de la fórmula 1 (en donde $R^1 = -OH$) utilizando derivados

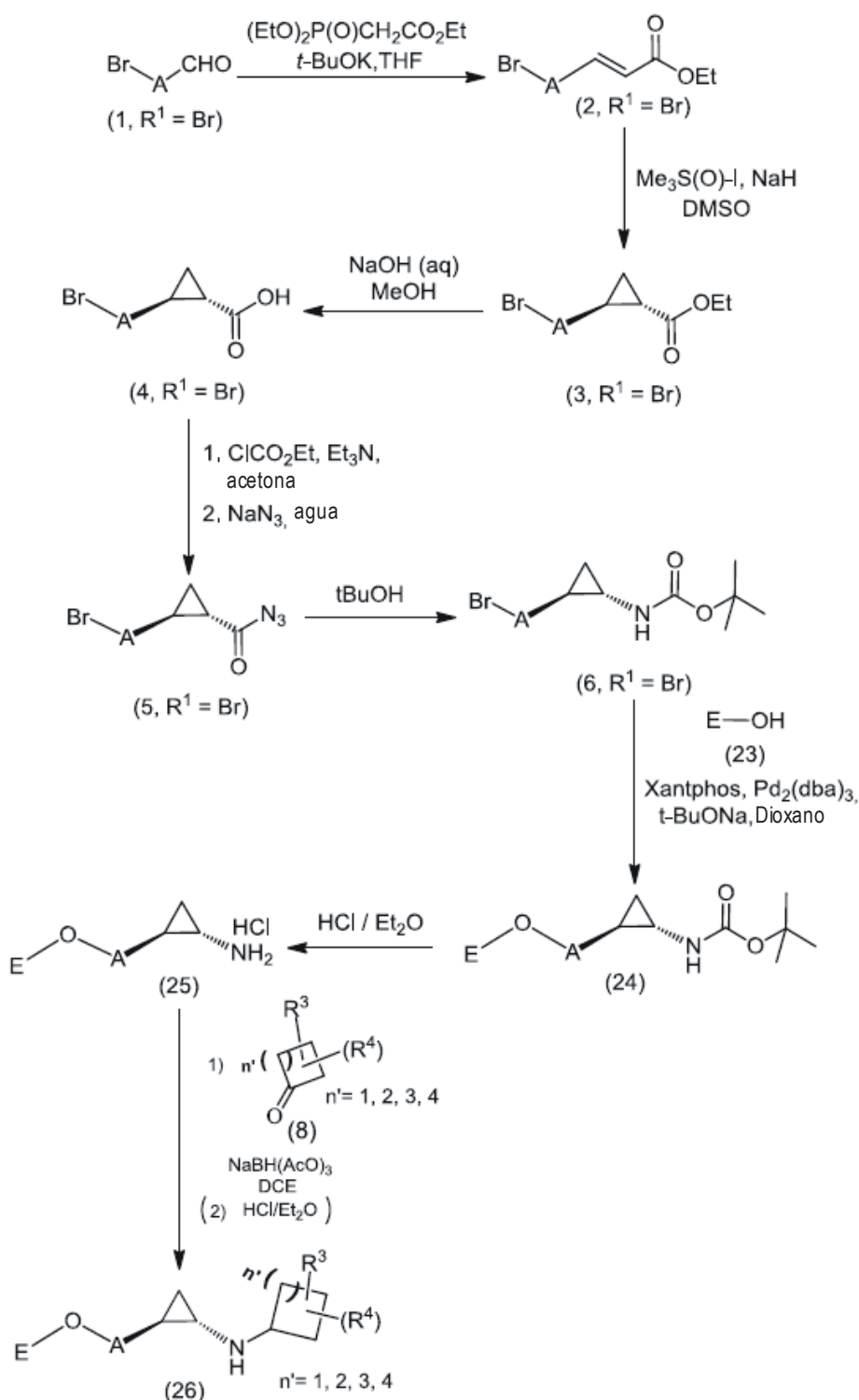
de bromo de la fórmula (12) (otros derivados halo también pueden usarse) y una base de preferencia carbonato de potasio en un disolvente conveniente tal como N,N-dimetilformamida, lleva a la formación de los derivados de aldehído de la fórmula (13). Estos se someten a una reacción Horner-Wadsworth-Emmons en las mismas condiciones descritas en el Esquema 2 para obtener los derivados acrilato de etilo de la fórmula (14) que después se someten a reacción de ciclopropanación en las mismas condiciones descritas en el Esquema 2 para dar los derivados (trans)-ciclopropancarboxilato de etilo de la fórmula (15). Siguiendo las mismas condiciones descritas para la conversión de un compuesto (3) a un compuesto (7) en el Esquema 2, un compuesto (15) se convierte en el derivado (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (19).

Como alternativa, los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (19) pueden sintetizarse a partir de los aldehídos de la fórmula (13) mediante conversión en un nitroestireno (21), después de la ciclopropanación para dar un compuesto (22) y reducción del grupo nitro en las mismas condiciones descritas en el esquema 2 para la conversión de un compuesto (1) en un compuesto (7) mediante los compuestos (10) y (11).

Alquilación reductora de los derivados de la fórmula (19) con cetonas de la fórmula (8) en las condiciones descritas en el Esquema 1 o 2, da como resultado un compuesto (20), que corresponde a un compuesto de la fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y $L = -(CH_2)_x-O-$. En el caso que la cetona de la fórmula (8) contenga un grupo amino protegido, por ejemplo una amina Boc-protegida (Boc: terc-butoxicarbonilo), se requerirá una etapa de reacción de desprotección adicional para producir un compuesto (20), que puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente conveniente tal como éter dietílico, o utilizando HCl en 1,4-dioxano.

Aldehídos de la fórmula (1, en donde $R^1 = -OH$), derivados de bromo de la fórmula (12) y cetonas de la fórmula (8) están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos bien conocidos a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

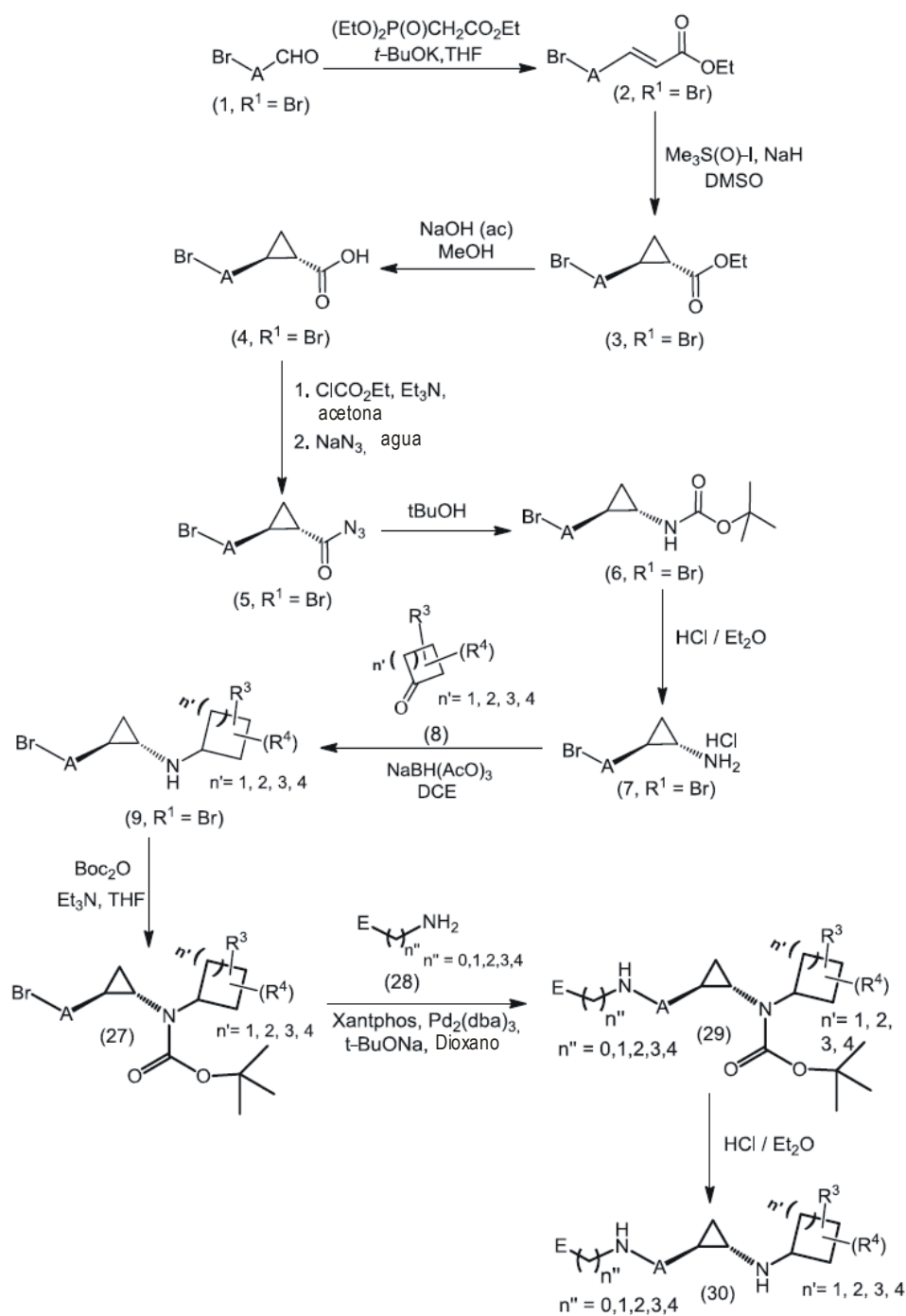
Los compuestos de la Fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y $L = -O-$ pueden sintetizarse, por ejemplo por la ruta general descrita en el Esquema 4:



ESQUEMA 4: DCE (dicloroetano), DMSO (Dimetilsulfóxido), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), THF (tetrahidrofurano), xantfos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno).

Los aldehídos de la Fórmula (1, en donde $\text{R}^1 = \text{Br}$) se someten a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons en las condiciones descritas en el Esquema 2 para obtener los derivados acrilato de etilo de la fórmula (2, en donde $\text{R}^1 = \text{Br}$) que después se someten a una reacción de ciclopropanación en las mismas condiciones descritas en el Esquema 2 para convertir un compuesto (2) en (3), lo que lleva a los

- derivados (trans)-ciclopropancarboxilato de etilo de la fórmula (3, en donde $R^1 = \text{Br}$). Compuestos de la fórmula (3) (en donde $R^1 = \text{Br}$) se convierten en los correspondientes derivados de ácido (trans)-ciclopropancarboxílico de la fórmula (4, en donde $R^1 = \text{Br}$), que después se convierten en los derivados (trans)-
- 5 ciclopropancarbonil azida de la fórmula (5, en donde $R^1 = \text{Br}$) y después en los derivados (trans)- ciclopropilcarbamato de terc-butilo de la fórmula (6, en donde $R^1 = \text{Br}$) siguiendo las mismas condiciones descritas en el Esquema 2, La reacción de los compuestos (6, en donde $R^1 = \text{Br}$) con derivados hidroxí de la fórmula (23) utilizando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), xantfos y
- 10 una base tal como terc-butóxido de sodio en un disolvente conveniente tal como dioxano lleva a la formación de derivados (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de la fórmula (24). La desprotección del grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente conveniente tal como éter dietílico, lleva a la formación de los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula
- 15 (25). Alquilación reductora con cetonas de la fórmula (8) en las mismas condiciones descritas en el Esquema 1 o 2 lleva a la formación de derivados (trans)-ciclopropilamino de la fórmula (26), que corresponde a un compuesto de la fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y L es O . En el caso en que las cetonas de la fórmula (8) contengan un grupo amino protegido, por ejemplo una amina boc-
- 20 protegida (boc: terc-butoxicarbonilo), se requerirá una reacción de desprotección adicional para hacer un compuesto (26), que puede desempeñarse en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente conveniente tal como éter dietílico, o utilizando HCl en 1,4-dioxano.
- 25 Los aldehídos de la fórmula (1, en donde $R^1 = \text{Br}$), derivados hidroxí de la fórmula (25) y cetonas de la fórmula (8) están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos bien conocidos partiendo de materiales de partida fácilmente disponibles.
- 30 Los compuestos de la Fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y $L = -NH-$ o $-(CH_2)_x-NH-$ pueden sintetizarse, por ejemplo, por la ruta general descrita en el Esquema 5,



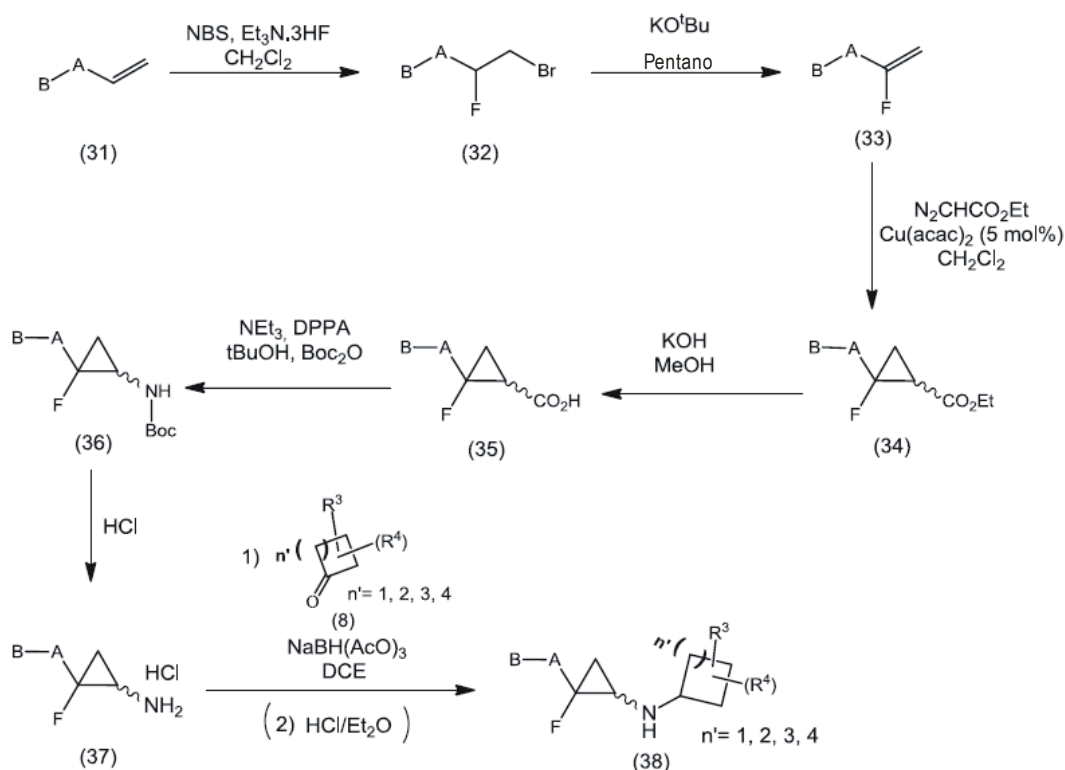
ESQUEMA 5: Boc₂O (dicarbonato de di-terc-butilo), DCE (dicloroetano), DMSO (dimetilsulfóxido), Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), THF (tetrahidrofurano), xantfos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno).

Derivados (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de la fórmula (6, en donde R¹ = Br), obtenidos siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Esquema 4, se convierten en los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (7, en donde R¹ = Br) por desprotección del grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente conveniente tal como éter dietílico o utilizando HCl en 1,4-dioxano. Alquilación reductora del compuesto (7, R¹= Br) con cetonas de la fórmula (8) en las mismas condiciones descritas anteriormente, por

ejemplo utilizando triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio como agente reductor en un disolvente conveniente tal como dicloroetano o metanol, lleva a la formación de derivados (trans)-ciclopropilamino de la fórmula (9, en donde $R^1 = \text{Br}$). Reacción de (9, $R^1 = \text{Br}$) con di-*t*-butil dicarbonato en condiciones básicas utilizando
 5 por ejemplo trietilamina en un disolvente conveniente tal como tetrahidrofurano, lleva a los derivados Boc-protectados de la fórmula (27), que después se reaccionan con derivados amino de la fórmula (28) utilizando un catalizador de paladio tal como Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), Xantfos y una base tal como terc-butóxido de sodio en un disolvente conveniente tal como dioxano para dar los derivados (trans)-
 10 ciclopropilcarbamato de terc-butilo de la fórmula (29). La Desprotección del grupo Boc de un compuesto (29) en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente conveniente tal como éter dietílico lleva a la formación de los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (30), que corresponden al compuesto de la fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y $L = -NH-$ o $-(CH_2)_x-NH-$.
 15

Los aldehídos de la fórmula (1, en donde $R^1 = \text{Br}$), aminas de la fórmula (28) y cetonas de la fórmula (8) están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos bien conocidos a partir de materiales de partida
 20 fácilmente disponibles.

Los compuestos de la Fórmula I en donde $R^w = F$ pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante la ruta general descrita en el Esquema 6, Este método es útil para obtener compuestos que tienen cualquiera de una configuración trans- o cis- en el anillo
 25 ciclopropilo (es decir en donde los grupos B-A- y $-NH-D$ están en configuración trans o cis), o sus mezclas, ya que la reacción de ciclopropanación empleada da como resultado la mezcla de isómeros cis/trans, como se representa por la línea ondulada en el Esquema 6, que pueda emplearse como tal para obtener los compuestos de la invención como mezclas cis/trans, o pueden separarse si se desea para dar como
 30 resultado al final de la síntesis los productos cis o trans deseados.



ESQUEMA 6: Boc₂O (dicarbonato de di-terc-butilo), DCE (dicloroetano), DPPA (difenílfosforil azida), Cu(acac)₂ (acetilacetato de cobre (II)), NBS (N-bromosuccinimida).

5

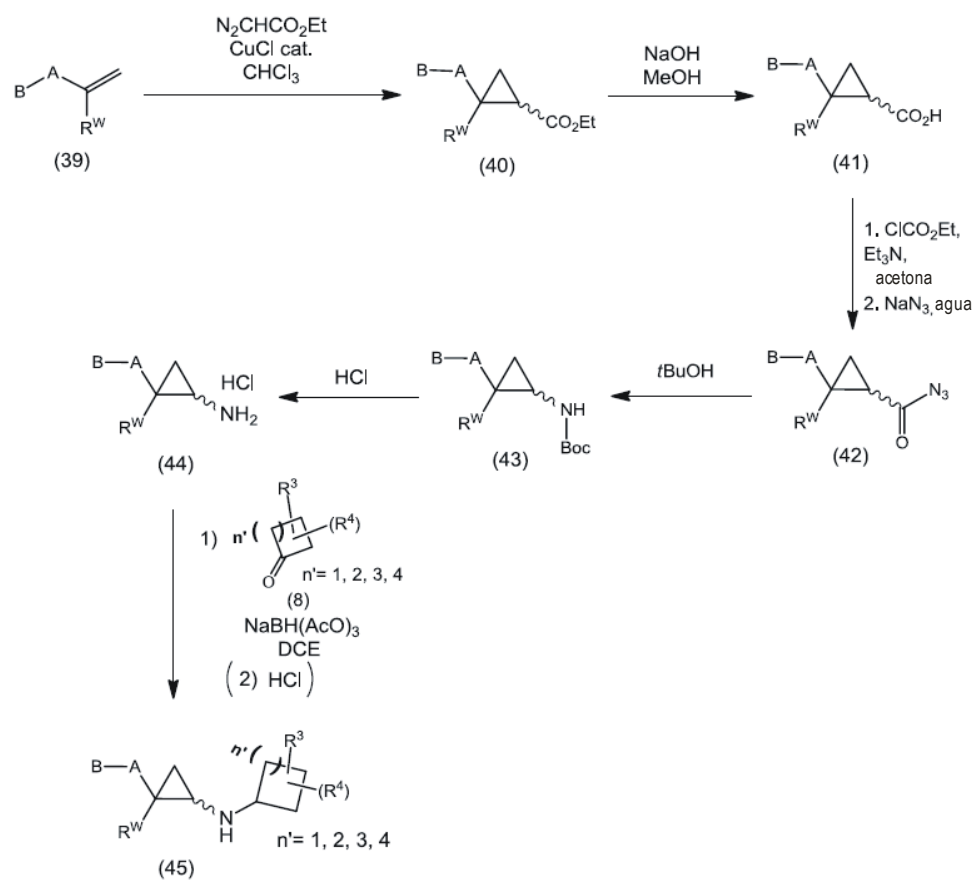
La bromofluoración de derivados de la fórmula (31) utilizando N-bromosuccinimida y trihidrofluoruro de trietilamina en un disolvente conveniente tal como diclorometano, lleva a la formación de fluoro-derivados de la fórmula (32). La reacción de eliminación utilizando una base, tal como por ejemplo terc-butóxido de potasio en un disolvente conveniente, como por ejemplo pentano, lleva a los fluoro-derivados de la fórmula (33). La ciclopropanación utilizando diazoacetato de etilo y acetilacetato de cobre (II), como catalizador, en un disolvente conveniente tal como diclorometano, lleva a mezclas 1:1 de derivados cis- y trans- de la fórmula (34). Los diastereoisómeros pueden separarse en este punto ya sea en forma cromatográfica o después de saponificación (realizada en condiciones básicas utilizando por ejemplo NaOH en un disolvente conveniente tal como MeOH), por recristalización de los ácidos carboxílicos correspondientes de la fórmula (35). Degradación Curtius a ciclopropilaminas Boc-protégidas de la fórmula (36) puede realizarse al utilizar una base tal como por ejemplo, trietilamina, difenílfosforil azida y dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente conveniente, como por ejemplo, terc-butanol. La Desprotección del grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente conveniente tal como éter dietílico o HCl en 1,4-dioxano, lleva a la formación de los derivados ciclopropanamina de la fórmula (37). Alquilación reductora con cetonas de la fórmula (8) en las mismas condiciones

20

descritas en el Esquema 1 o 2, lleva a la formación de derivados ciclopropilamino de la fórmula (38), que corresponde a un compuesto de la fórmula I en donde $R^w = F$. En el caso de las cetonas de la fórmula (8) contengan un grupo amino protegido, por ejemplo una amina Boc-protégida (Boc: terc-butoxicarbonilo), se requerirá una etapa de reacción de desprotección adicional para producir un compuesto (38), que puede realizarse en condiciones ácida, por ejemplo utilizando HCl 2M en un disolvente conveniente tal como éter dietílico o utilizando HCl en 1,4-dioxano.

Los compuestos de la fórmula (31) y las cetonas de la fórmula (8) están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos bien conocidos a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

Los compuestos de la Fórmula I en donde R^w es H, fluoro o alquilo C_{1-4} y $R^x, R^y, R^z = H$, pueden sintetizarse por ejemplo, mediante la ruta general del Esquema 7 como se describe más adelante. Este método es útil para obtener compuestos en donde R^w es diferente de hidrógeno que ya tiene una configuración trans- o cis- en el anillo ciclopropilo (es decir en donde los grupos B-A- y -NH-D están en configuración trans o cis), así como compuestos de la fórmula I en donde $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ (es decir, un compuesto de la fórmula Ia) que tiene una configuración cis, ya que la reacción de ciclopropanación utilizada da como resultado una mezcla de isómeros cis/trans, como se representa por la línea ondulada en el Esquema 7, que puede separarse para dar como resultado los compuestos cis o trans deseados de la invención.



ESQUEMA 7: DCE (dicloroetano)

5 Los derivados de la fórmula (39) se someten a ciclopropanación utilizando diazoacetato de etilo y cloruro de cobre (I), como catalizador, en un disolvente conveniente tal como cloroformo, dando como resultado una mezcla de 1:1 de derivados cis- y trans- de la fórmula (40). Como alternativa, el catalizador de cobre descrito en el Esquema 6 puede utilizarse. Los diastereoisómeros pueden separarse

10 en este punto ya sea en forma cromatográfica o después de saponificación (realizada en condiciones básicas utilizando, por ejemplo, NaOH en un disolvente conveniente tal como MeOH), por recristalización de los ácidos carboxílicos correspondientes de la fórmula (41). Degradación Curtius a ciclopropilaminas Boc-protégidas de la fórmula (43) puede realizarse, primero al utilizar etil cloro formiato y una base, tal como por

15 ejemplo, trietilamina en un disolvente conveniente, por ejemplo, trietilamina en un disolvente conveniente, como por ejemplo, acetona, y la posterior reacción con azida de sodio en agua llevando a derivados de ciclopropanocarbonil azida de la fórmula (42). La reacción con terc-butanol da como resultado la formación de ciclopropilaminas boc-protégidas de la fórmula (43).

20

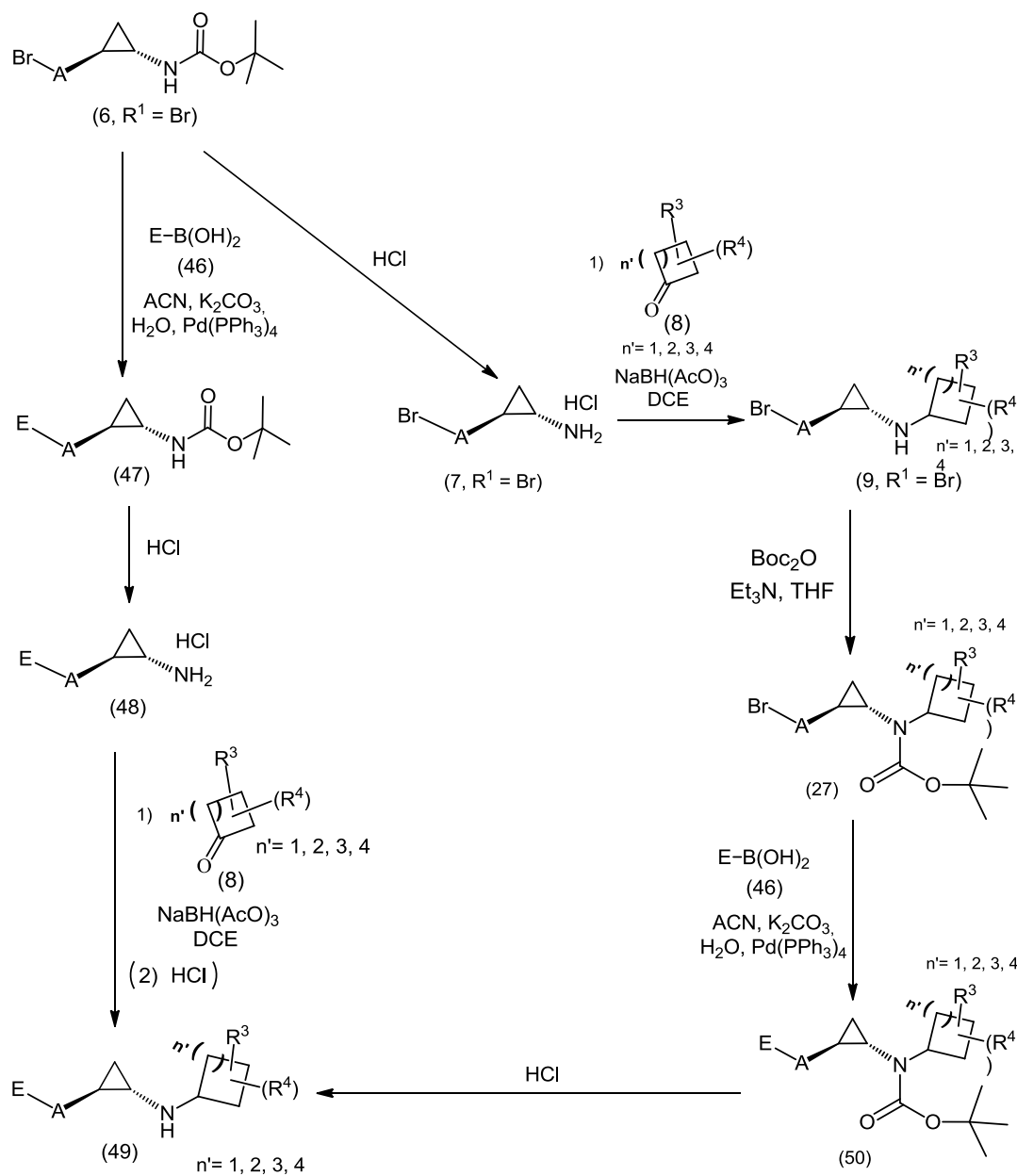
La desprotección del grupo boc- en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl en 1,4-dioxano en un disolvente conveniente tal como 1,4-dioxano o HCl en Et₂O

utilizando Et_2O como disolvente, lleva a la formación de los derivados ciclopropanamina de la fórmula (44). Alquilación reductora con cetonas de la fórmula (8) en las mismas condiciones descritas en el Esquema 1, lleva a la formación de derivados de ciclopropilamina de la invención, designados como compuestos de la
5 fórmula (45) en el esquema anterior. En el caso en que la cetona de la fórmula (8) contenga un grupo amino protegido, por ejemplo una amina boc-protégida (Boc: terc-butoxicarbonilo), una etapa de reacción de desprotección adicional se requerirá para hacer un compuesto (45), que puede desempeñarse en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl en 1,4-dioxano en un disolvente conveniente tal como 1,4-
10 dioxano o HCl en Et_2O utilizando Et_2O como disolvente.

Los compuestos de la fórmula (39) y las cetonas de la fórmula (8) están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos bien conocidos a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

15

Los compuestos de la Fórmula I en donde $\text{B} = -\text{L}-\text{E}$ y $\text{R}^w, \text{R}^x, \text{R}^y, \text{R}^z = \text{H}$ y $\text{L} = \text{enlace}$, pueden sintetizarse por ejemplo por la ruta general descrita en el Esquema 8,



ESQUEMA 8: ACN (acetonitrilo), DCE (dicloroetano), DMSO (dimetilsulfóxido), THF (tetrahidrofurano)

- 5 Los derivados (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de la fórmula (6), obtenidos al seguir el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 4, se convierten en los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (47) por reacción con ácido borónico o derivados éster de la fórmula (46) utilizando un disolvente conveniente tal como acetonitrilo y agua, una base tal como por ejemplo carbonato de potasio y un
- 10 catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La desprotección del grupo boc- en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl en 1,4-dioxano en un disolvente conveniente tal como 1,4-dioxano lleva a la formación de los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (48). Alquilación reductora con cetonas de la fórmula (8) en las mismas condiciones descritas en el Esquema 1 lleva a la
- 15 formación de derivados (trans)-ciclopropilamina de la fórmula (49), que corresponde a compuestos de la fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y $L = \text{enlace}$.

Cuando las cetonas de la fórmula (8) contengan un grupo amino protegido, por ejemplo una amina Boc-protégida (Boc: terc-butoxicarbonilo), una etapa de reacción de desprotección adicional se requerirá para hacer un compuesto (49). La desprotección puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl
5 1,4-dioxano en un disolvente conveniente tal como 1,4-dioxano o HCl en Et₂O utilizando Et₂O como disolvente.

Como alternativa, los derivados (trans)-ciclopropilamina de la fórmula (49) pueden sintetizarse al retirar el grupo Boc- de derivados (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de la fórmula (6) en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando HCl en un
10 disolvente conveniente tal como 1,4-dioxano, resultando en los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (7). Alquilación reductora de los compuestos (7) con cetonas de la fórmula (8) en las mismas condiciones que se describe en el Esquema 1 o 2, por ejemplo utilizando triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio
15 como agente reductor en un disolvente conveniente tal como dicloroetano o metanol, lleva a la formación de derivados (trans)-ciclopropilamina de la fórmula (9). La Reacción de (9) con di-*t*-butil dicarbonato en condiciones básicas utilizando por ejemplo trietilamina en un disolvente conveniente tal como tetrahidrofurano, lleva a los derivados Boc-protégidos de la fórmula (27). Esto se convierten en los derivados
20 (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (50) por reacción con ácido borónico o derivados éster comercialmente disponibles de la fórmula (46) utilizando un disolvente conveniente tal como acetonitrilo y agua, una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio y un catalizador de paladio tal como Tetraquis(trifenilfosfina) Paladio(0). La eliminación del grupo Boc- en condiciones ácidas, por ejemplo
25 utilizando HCl en 1,4-dioxano en un disolvente conveniente tal como 1,4-dioxano o HCl en Et₂O utilizando Et₂O como disolvente, lleva a la formación de los derivados (trans)-ciclopropanamina de la fórmula (49).

Los aldehídos de la fórmula (1), ácido borónico o derivados éster de la fórmula (46) y
30 cetonas de la fórmula (8) están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos bien conocidos a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

Además, algunos compuestos de la invención pueden obtenerse a partir de otros
35 compuestos de la fórmula I mediante reacciones de interconversión apropiadas de grupos funcionales presentes en un compuesto de la fórmula I en una o varias etapas, utilizando reacciones bien conocidas en síntesis orgánica en condiciones experimentales estándar. Estas transformaciones pueden llevarse a cabo sobre R¹,

R^2 o R^3 e incluyen por ejemplo, la sustitución de una amina primaria o secundaria o de un alcohol por tratamiento con un agente alquilante, la reducción de un grupo nitro en una amina, la conversión de una amina en una amida, sulfonamida, sulfamida, carbamato o urea, el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de aminas con haluros de arilo, etc. Estas reacciones de interconversión pueden realizarse sobre un compuesto de la fórmula I así como ante cualquier intermedio sintético conveniente descrito en los Esquemas anteriores.

Las sales de un compuesto de la fórmula I pueden obtenerse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención o pueden prepararse al tratar un compuesto de la fórmula I con una cantidad suficiente del ácido deseado (o base) para dar la sal en una forma convencional.

En los Esquemas anteriores 2 a 5 y 8, la reacción de ciclopropanación en las condiciones descritas siempre lleva a una mezcla racémica de los trans-isómeros de los compuestos (3), (11), (15) y (22). Si los procedimientos sintéticos se continúan utilizando la mezcla racémica trans así obtenida, los compuestos correspondientes de la fórmula I se obtienen como mezclas de trans-isómeros. Igualmente, en los Esquemas 6 y 7, la reacción de ciclopropanación en las condiciones descritas lleva a una mezcla de cis/trans isómeros de los compuestos (34) y (40). Si el procedimiento sintético se continúa utilizando la mezcla de isómeros, los compuestos correspondientes de la fórmula I se obtienen como mezclas de isómeros cis/trans. Como se emplea en el presente documento, cis y trans se refieren a la disposición de grupos -A-B frente a -NH-D en el anillo ciclopropilo.

25

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención, dan lugar a mezclas de estereoisómeros, pueden obtenerse estereoisómeros individuales de un compuesto de la fórmula I por separación de un compuesto de la fórmula I obtenido como una mezcla de estereoisómeros, utilizando métodos bien conocidos tales como la formación de pares diastereoisoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre, o mediante cromatografía preparativa quiral. Como alternativa, es posible obtener intermedios sintéticos ópticamente puros o enantioméricamente enriquecidos, que pueden entonces ser empleados como tales en etapas posteriores, en diversas etapas de los procedimientos sintéticos descritos anteriormente, utilizando cualquier método conocido para resolución quiral. De preferencia, la separación quiral se realiza sobre trans-ciclopropilaminas de las fórmulas (7), (19), (25), (37) o (48). La separación también puede realizarse en otras

30
35

etapas del procedimiento, por ejemplo sobre un compuesto de la fórmula (34) o (40). Un método conveniente para obtener los enantiómeros de las trans ciclopropilaminas (7), (19), (25), (37) y (48) comprende poner en contacto una ciclopropilamina trans-substituida con un agente de recristalización quiral en un disolvente (particularmente en condiciones que son suficientes para la cristalización de la sal del agente de recristalización quiral y la ciclopropilamina trans-substituida); y aislar la sal cristalizada del agente de recristalización quiral y la ciclopropilamina trans-substituida, de esta manera preparando un enantiómero de una ciclopropilamina trans N-substituida. Un agente de recristalización quiral conveniente es ácido S (+) mandélico, ácido D (-) tartárico, ácido L (+) tartárico, ácido L (-) di-p-toluoil tartárico, o ácido R (-) mandélico. disolventes convenientes son tetrahidrofurano, etanol o sus mezclas con H₂O.

Como alternativa, es posible para un experto en la técnica, obtener compuestos finales ópticamente puros o enantioméricamente enriquecidos (o intermedios sintéticos) al utilizar cromatografía quiral.

Ejemplos

A menos que se establezca lo contrario, en los compuestos de todos los Ejemplos de la presente especificación, la configuración estereoquímica se define por el nombre químico indicado para el compuesto respectivo, aún cuando la estructura dibujada pueda representar una configuración más específica. Sin embargo, la invención se refiere a todos los estereoisómeros de los compuestos descritos y definidos en el presente documento. De acuerdo con esto, la invención abarca los compuestos descritos en los Ejemplos como se define por sus nombres químicos, y además de ellos, también los compuestos correspondientes que tienen la configuración absoluta mostrada en las estructuras dibujadas respectivas.

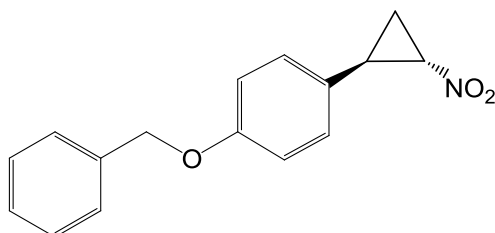
Se han empleado las siguientes abreviaturas:

ACN: acetonitrilo, AcOH: ácido acético, ac. o aq: acuoso, Boc: terc-butiloxycarbonilo, (Boc)₂O: dicarbonato de di-terc-butilo, brm: multiplete ancho, brs (s.a.): singlete ancho, Cu(acac)₂: acetilacetona de cobre (II), d: doblete, DCE: 1,2-dicloroetano, DCM: diclorometano, DMF: N,N-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido, DPPA: difenilfosforil azida, Et₂O: éter dietílico, EtOAc: acetato de etilo, HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento, m: multiplete, MEM: éter metoximetílico, MeOH: metanol, NBS: N-bromosuccinimida, RMN: resonancia magnética nuclear, Pd₂(dba)₃:

tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), Pet éter: éter de petróleo, q: cuadruplete, R_f: factor de retención, TA: temperatura ambiente, s: singlete, sat.: saturado, t: triplete, TEA: trietilamina, THF: tetrahidrofurano, TLC: cromatografía de capa fina, Xantfos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

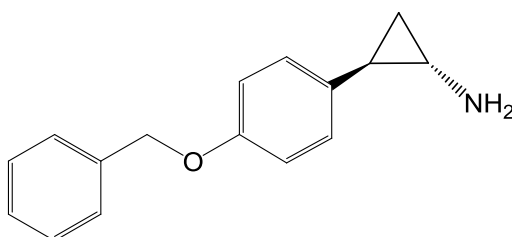
5

Intermedio A: 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil] benceno



Yoduro de trimetilsulfoxonio (0,62 g, 2,82 mmol) se agregó en porciones a una solución de *t*-BuOK (0,32 g, 2,82 mmol) en DMSO seco (5 ml). Después de 10 minutos, una solución de 1-(benciloxi)-4-[(E)-2-nitrovinil] benceno (0,60 g, 2,35 mmol) en DMSO (5 ml) se transfiere por cánula y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 h. La reacción se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (3x10 ml); las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2x15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y filtran. Después de retirar el disolvente, el aceite naranja residual se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 5%/hexanos) dando como resultado 0,16 g de 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno [R_f= 0,5 (20% EtOAc/hexanos), sólido blanco, 26% rendimiento].

Intermedio B: Trans-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropanamina



20

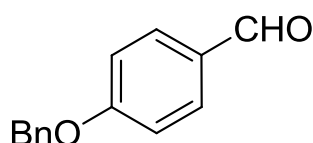
Polvo de Zn (1,97 g, 30 mmol) se añadió en pequeñas porciones, durante un periodo de 30 min, a una solución agitada enérgicamente de 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno (Intermedio A, 0,81 g, 3,0 mmol) en *i*-PrOH (25 ml) y HCl (11 ml de solución acuosa 2,7 N, 30 mmol). Después de 17 horas, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con 10 ml de metanol. El filtrado se concentró y se añadieron 10 ml de agua, lavando con CH₂Cl₂ (3x15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Después de retirar el disolvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH/CH₂Cl₂) dando como resultado 0,50 g de (trans)-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropanamina [R_f= 0,2 (10% MeOH/CH₂Cl₂), sólido blanco, 70%

30

rendimiento].

RMN de ^1H (MeOH, 250 MHz, δ): 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, CH₂); 2,41-2,34 (m, 1H, CH); 1,86-1,76 (m, 1H, CH); 0,98-0,85 (m, 2H, CH₂).

Intermedio C: 4-(benciloxi)benzaldehido

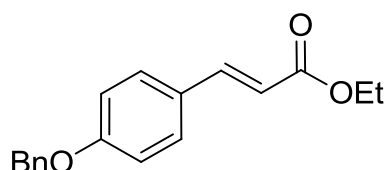


10

Se añadió carbonato de potasio (678 g, 4,91 mol) a una solución de 4-hidroxibenzaldehido (200 g, 1,63 mol) en DMF (2 L) seguido de la adición de bromuro de bencilo (214 ml, 1,80 mol) a 0°C y se agitó durante 18 h a TA. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (3 l), se filtró el sólido y se secó para obtener 4-(benciloxi)benzaldehido (230 g, 66 %).

15

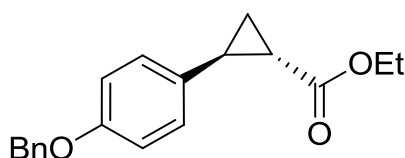
Intermedio D: (E)-3-(4-(benciloxi)fenil)acrilato de etilo



Lentamente se añadió fosonoacetato de trietilo (259 ml, 1,3 mol), gota a gota, a una solución de *tert*-butóxido de potasio (145 g, 1,29 mol) en THF seco (2 l) a -5°C y se agitó durante 30-45 min. Después, una solución de 4-(benciloxi)benzaldehido (Intermedio C, 230 g, 1,08 mol) en THF seco (1,5 L) se agregó lentamente gota a gota a -10°C durante un periodo de 15 min y se agitó durante 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (1 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución NaHCO₃ sat. (1 l), agua (1 l), salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para obtener (E)-3-(4-(benciloxi)fenil)acrilato de etilo crudo (290 g, 95 %). El producto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

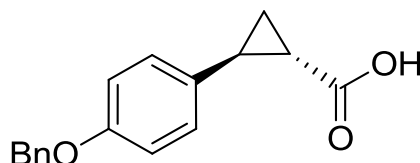
30

Intermedio E: (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil) ciclopropanocarboxilato de etilo



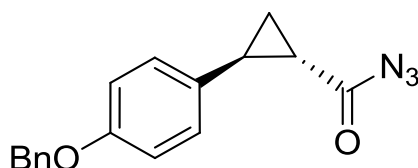
Se añadió yoduro de trimetil sulfoxonio (224 g, 1,02 mol) en porciones a una suspensión de NaH (40,8 g, 1,02 mol) en DMSO seco (2 L) a TA durante un periodo de 20 min y se agitó durante 1 h hasta la formación de una solución clara. Una solución de (E)-3-(4-(benciloxi) fenil) acrilato de etilo (Intermedio D, 240 g, 0,85 mol) en DMSO seco (2 l) se agregó gota a gota y agitó a TA durante 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (2 l), se extrajo con EtOAc (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua helada (1 l), salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, *anhidro*, se filtraron y se evaporaron para dar como resultado (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (142 g, 58,6 %) como un sólido blancuzco. El producto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Intermedio F: ácido (Trans)-2-(4-(benciloxi) fenil) ciclopropanocarboxílico



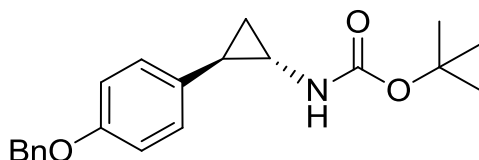
La solución de NaOH 4 N (4 l) se agregó a una solución de (2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropano carboxilato de trans)-etilo (Intermedio E, 250 g, 0,844 mol) en metanol (1,2 l) a 0°C y se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua (1 l), se acidificó con solución HCl 4 N, se extrajo con EtOAc (2 x 2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 l), salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se evaporaron para dar como resultado ácido (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (190 g, 84%) como sólido blancuzco. El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio G: (Trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropan-carbonilo azida



Cloroformiato de etilo (143 ml, 1,48 mol) se agregó a una solución de ácido (*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclo propancarboxílico (Intermedio F, 190 g, 0,70 mol), Trietilamina
 5 (229 ml, 1,63 mol) en acetona (2,8 l) a -20°C y se agitó durante 1 h, después una solución de NaN₃ (138 g, 2,1 mol) en agua (200 ml) se agregó y se agitó a TA por 30 min. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (2 l), lava con agua (2 l), salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó para dar como resultado (*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropancarbonilo
 10 azida (178 g, 85,9%).

Intermedio H: ((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo

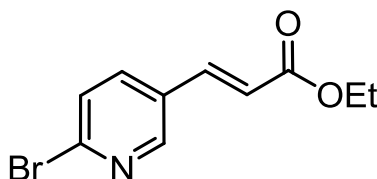


15

Una solución de (*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil) ciclopropancarbonil azida (Intermedio G, 178 g, 0,64 mol) en *terc*-butanol (2,6 l) se calentó a 90°C por 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna al utilizar (SiO₂) EtOAc: Pet éter (4: 96) para obtener
 20 ((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (78 g, 37,8%) como un sólido blancuzco.

Intermedio I: (*E*)-3-(6-bromopiridin-3-il)acrilato de etilo

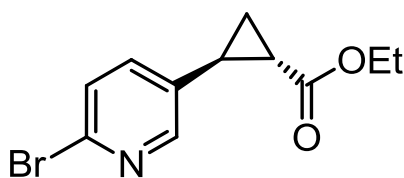
25



Fosfonoacetato de trietilo (26,6g, 118,8 mmol) se agregó lentamente gota a gota a una mezcla de *terc*-butóxido de potasio (14,5g, 129,6 mmol) en THF seco (200 ml) a -5°C, se agitó durante 20 min y después de una solución de 6-bromopiridin-3-carboxaldehído (20 g, 108 mmol) en THF seco (100 ml) se agregó lentamente gota a
 30

gota a -5°C y se agitó durante 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (350 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución NaHCO_3 saturada (250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para obtener (E)-etil 3-(6-bromopiridin-3-il) acrilato (20 g, 72,9%) como un líquido color café. Esto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio J: (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropancarboxilato de etilo

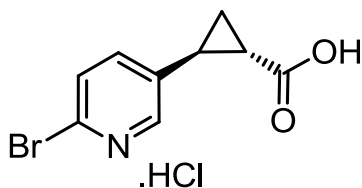


10

Yoduro de trimetil sulfoxonio (20,8g, 94,7 mmol) se agregó en pequeñas porciones a una suspensión de hidruro de sodio (4g, 170,6 mmol) en DMSO seco (400 ml) a TA, se agitó por 1 h hasta que se obtiene la solución clara. Una solución de (E)-etil 3-(6-bromopiridin-3-il) acrilato (Intermedio I, 20 g, 78,7 mmoles) en DMSO seco (20 ml) se agregó y se agitó durante 4 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (700 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera (250 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar (trans)-etil-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropancarboxilato (10g, 47%) como un líquido café.

20

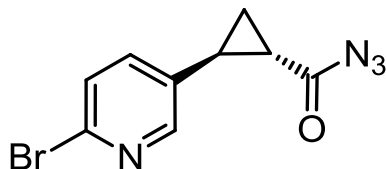
Intermedio K: hidrocloreuro de ácido (Trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropancarboxílico



Solución NaOH 4 N (60 ml) se agregó a una solución de (trans)-etil-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropancarboxilato (Intermedio J, 10 g, 37,1 mmol) en metanol (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua helada (250 ml) y se acidificó con solución HCl 4 N, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera (250 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar hidrocloreuro de ácido (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropancarboxílico (5g, 55,8 %) como un

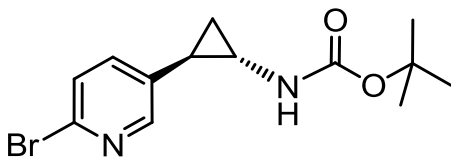
sólido café claro.

Intermedio L: (Trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropan-carbonil azida



5 Cloroformiato de etilo (5,8 ml, 62 mmol) se agregó a una solución de hidrocloreuro de ácido (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropancarboxílico (Intermedio K, 5 g, 20,7 mmoles) y Et₃N (14,2 ml, 103,7 mmol) en Acetona (100 ml) a -5°C, después la mezcla de reacción se agitó a -5°C por 1 h, después una solución de NaN₃ (2,7g, 41,4 mmol) en agua (10 ml) se agregó y se agitó durante 30 min a TA. Después de
10 completar el disolvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml), salmuera (80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó para obtener (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropancarbonilo azida (2,5 g, 45,5 %) como un líquido gomoso de color café.

15 **Intermedio M: (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo**

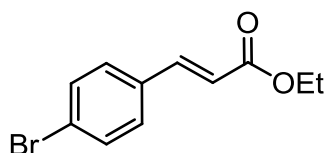


Una solución de (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropancarbonil azida (Intermedio L, 2,5 g, 9,36 mmol) en *terc*-butanol (80 ml) se calentó a 90°C por 16 h. Después de
20 completar, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recuperó en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (SiO₂) al eluir con EtOAc: Hexano (2: 8) para obtener *terc*-butil
25 (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato (1,1g, 37,5%) como un sólido amarillo claro.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (q, 1H), 1,23 (quin, 1H), 1,45 (s, 9H), 2,01 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 4,88 (br, 1H), 7,36 (s, 2H), 8,20 (s, 1H).

30

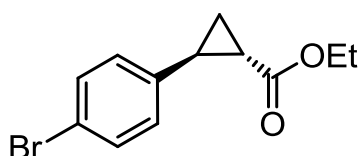
Intermedio N: (E)-3-(4-bromofenil)acrilato de etilo



Una solución de trietil fosfonoacetato (13,1 g, 0,0589 mol) se agregó lentamente (gota a gota) a una solución de terc-butoxido de potasio (6,59 g, 0,0589 mol), en THF seco (150 ml) a -5°C, se agitó por 30-45 min a la misma temperatura, después una
 5 solución de 4-bromo benzaldehído (10 g, 0,054 mol), en THF seco (50 ml) se agregó lentamente gota a gota a -5°C durante un periodo de 15 min, se agitó la mezcla de reacción por 30 min a la misma temperatura. Después de completar la reacción por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml), se extrajo con EtOAc
 10 (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución NaHCO₃ sat. (200 ml), agua (200 ml), salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron para obtener crudo (E)-etil 3-(4-bromofenil) acrilato (10 g, 72%) como un líquido verde claro. Esto se lleva a siguiente etapa sin purificación adicional.

15

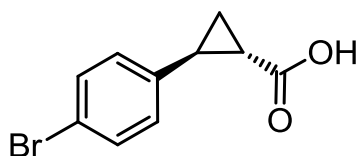
Intermedio O: (trans)-2-(4-bromofenil)ciclo-propancarboxilato de etilo



Yoduro de trimetil sulfoxonio (5,19 g, 0,0236 mol) se agregó lentamente en pequeñas porciones durante un periodo de 20 min., a una suspensión de hidruro de sodio (0,44 g, 0,0236 mol) en DMSO seco (80 ml) a TA, se agitó por 1 h, hasta la formación de una solución clara. Después una solución de (E)-etil 3-(4-bromofenil) acrilato (Intermedio N, 5 g, 0,01968), en DMSO seco (20 ml) se agregó lentamente gota a
 20 gota, agita a TA por 30 min. Después de completar la reacción, verificada por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los Extractos orgánicos combinados se lavaron con agua helada (2 x 150 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para obtener (trans)-etil 2-(4-bromofenil)ciclopropancarboxilato (4 g, 75,9%) como un
 25 líquido verde. El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

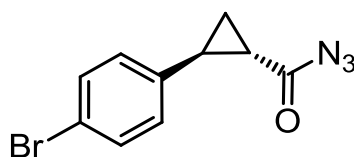
30

Intermedio P: ácido (Trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropan-carboxílico



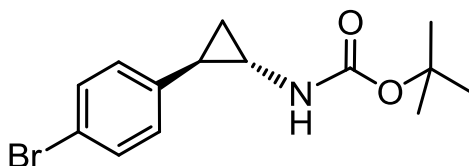
NaOH 4N (20 ml) se agregó a una solución de (*trans*)-etil 2-(4-bromofenil)ciclopropancarboxilato (Intermedio O, 4 g, 0,0149 mol), en Metanol (40 ml) y se agitó a TA por 2 h. Después de completar la reacción, verificada por TLC, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con solución HCl 4 N, el sólido formado se filtró y se secó para obtener ácido (*trans*)-2-(4-bromofenil) ciclopropancarboxílico (2,59 g, 72%), como un sólido blanco.

10 Intermedio Q: (Trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropan-carbonilo azida



Cloroformiato de etilo (1,9 ml) se agregó a una solución de ácido (*trans*)-2-(4-bromofenil) ciclopropancarboxílico (Intermedio P, 4 g, 0,0165 mol) y Et₃N (2,51 ml, 0,0199 mol) en acetona (60 ml) a -20°C, se agitó a la misma temperatura por 1 h, después una solución de NaN₃ (1,3 g, 0,0199 mol) en agua (5 ml), se agregó y se agitó durante 30 min a TA. Después de completar la reacción, verificada por TLC, el disolvente se evaporó y se disolvió el residuo crudo en acetato de etilo (100 ml), lava con agua (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó para obtener (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropancarboxilato azida (4 g). El residuo crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio R: (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo

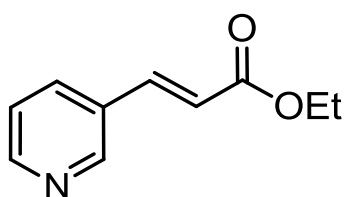


Una solución de (*trans*)-2-(4-bromofenil) ciclopropancarboxil azida (Intermedio Q, 4 g) en terc-Butanol (40 ml) se calentó a 90°C por 16 h. Después de completar de reacción, verificada por TLC, el disolvente se evaporó, el residuo se vertió en agua (50 ml), extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se

lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) al eluir con EtOAc: Petróleo éter (2: 98), para obtener terc-butil (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato (2,5 g, 48% total 2 etapas) como un sólido blanco.

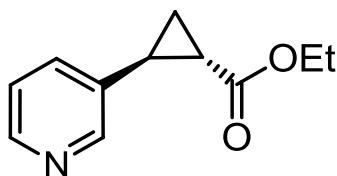
RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1,07-1,19 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); 2,05-1,94 (m, 1H); 2,72-2,62 (m, 1H); 4,85 (br, 1H,); 7,09-6,96 (m, 2H); 7,44-7,33 (m, 2H).

Intermedio S: (E)-3-(piridin-3-il)acrilato de etilo



Una solución de trietil fosfonoacetato (66,75 ml, 336,44 mmol) se agregó gota a gota a una solución de *terc*-butóxido de potasio (37,7 g, 280,37 mmol) en THF seco (300 ml) a -5°C durante un periodo de 10 min y se agitó a 0°C por 30 min. Después una solución de nicotinaldehído (30 g, 280,37 mmol) en THF seco (50 ml) se agregó gota a gota a 0°C durante un periodo de 15 min y se agitó a TA por 2 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución NaHCO_3 sat (200 ml), agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar como resultado líquido crudo (E)-etil 3-(piridin-3-il)acrilato (42 g, 84,67%). El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio T: (trans)-2-(piridin-3-il)ciclo-propancarboxilato de etilo

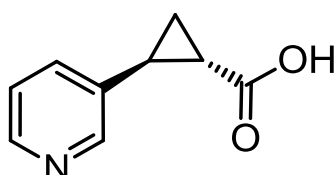


Yoduro de trimetil sulfoxonio (14,90 g, 67,76 mmol) se agregó en porciones a una suspensión de NaH (2,71 g, 67,76 mmol) en DMSO seco (100 ml) a RT durante un periodo de 20 min. y se agitó durante 1 h hasta la formación de una solución clara. Una solución de (E)-etil 3-(piridin-3-il)acrilato (Intermedio S, 10 g, 56,47 mmol) en

DMSO seco (50 ml) se agregó gota a gota y se agitó a TA por 20 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua helada (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar como resultado (*trans*)-etil 2-(piridin-3-il)ciclopropancarboxilato (4 g, 37,07%) como un líquido café pálido. El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio U: ácido (*Trans*)-2-(piridin-3-il)ciclo-propancarboxílico

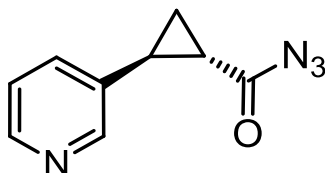
10



Una solución de NaOH (7,116 g en 45 ml de H_2O , 177,92 mmol) se agregó a una solución de (*trans*)-etil 2-(piridin-3-il) ciclopropancarboxilato (Intermedio T, 17 g, 88,96 mmoles) en Metanol (170 ml) a 0°C y se agitó a TA por 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua (50 ml), neutraliza con ácido Acético y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar como resultado ácido (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropancarboxílico (9 g, 62,06 %) como sólido blancuzco. El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Intermedio V: (*Trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropancarbonilo azida



25

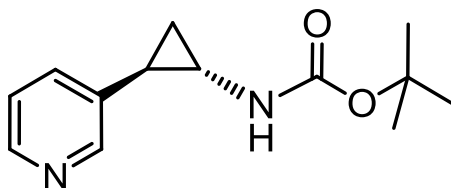
Cloroformiato de etilo (6,89 ml, 71,15 mmol) se agregó a una solución de ácido (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropancarboxílico (Intermedio U, 9 g, 55,194 mmol) y trietilamina (11,03 ml, 82,79 mmol) en acetona (90 ml) a -20°C y se agitó durante 1 h, después una solución de NaN_3 (5,38 g, 82,79 mmol) en agua (25 ml) se agregó y se agitó a TA por 30 min. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), lava con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtró y se evaporó para dar como resultado (*trans*)-2-

30

(piridin-3-il)ciclopropancarbonilo azida (8,4 g, 81%). El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio W: ((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo

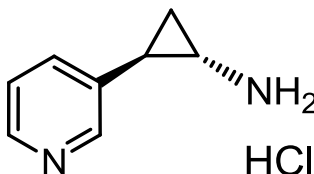
5



Una solución de (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropancarbonil azida (Intermedio V, 8,4 g, 44,66 mmol) en *tert*-butanol (85 ml) se calentó a 90°C por 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) utilizando EtOAc: éter de petróleo (25: 75) para dar como resultado *tert*-butil (*trans*)-2-(piridin-3-il) ciclopropilcarbamato (3,9 g, 37,32%) como un líquido incoloro.

15

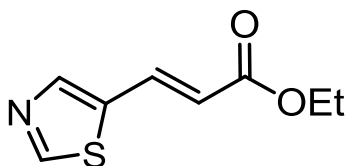
Intermedio X: hidrocloreuro de (Trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropanamina



HCl en Dioxano (10 ml) se agregó a una solución de *tert*-butil (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropilcarbamato (Intermedio W, 2 g, 8,541 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0°C y se agitó a TA por 12 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituroó con éter dietílico (20 ml) seguido por hexano (20 ml) para obtener hidrocloreuro de (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropanamina (1,2 g, 82,7 %).

25

Intermedio Y: (E)-3-(tiazol-5-il)acrilato de etilo

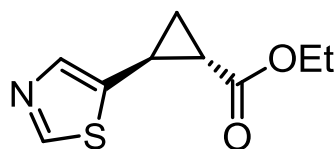


Una solución de trietil fosfonoacetato (11,88 g, 53,03 mmol) se agregó gota a gota a una solución de *tert*-butóxido de potasio (5,94 g, 53,03 mmol) en THF seco (100 ml)

30

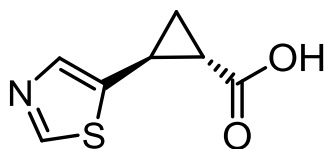
a -5°C y se agitó durante 30 min. Una solución de tiazol-5-carbaldehído (5 g, 44,19 mmol) en THF seco (25 ml) después se agregó gota a gota a -5°C durante un periodo de 15 min y se agitó durante 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución NaHCO₃ sat. (100 ml), agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron para dar como resultado (E)-etil 3-(tiazol-5-il)acrilato crudo (10 g, 82,3%) como un sólido blanco. El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio Z: (trans)-2-(tiazol-5-il)ciclo-propancarboxilato de etilo



Yoduro de trimetil sulfoxonio (14,40 g, 65,49 mmol) se agregó en porciones a una suspensión de NaH (2,61 g, 108,75 mmol) en DMSO seco (200 ml) a TA durante un periodo de 20 min y se agitó durante 1 h hasta la formación de solución clara. Una solución de (E)-3-(tiazol-5-il)acrilato de etilo (Intermedio Y, 10 g, 54,57 mmol) en DMSO seco (50 ml) después se agregó gota a gota y se agitó a TA por 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar como resultado *trans*-etil 2-(tiazol-5-il)ciclopropano carboxilato (8 g, 61,9%) como un líquido café rojizo. El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio AA: ácido (Trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropancarboxílico

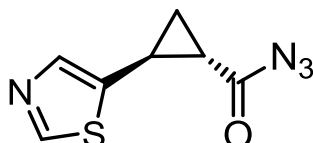


Una solución de NaOH 4 N (40 ml) se agregó a una solución de *trans*-etil 2-(tiazol-5-il)ciclopropancarboxilato (Intermedio Z, 8 g, 40,55 mmol) en metanol (80 ml) y se agitó a TA por 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con ácido acético y se extrajo con EtOAc (2 x

75ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar como resultado ácido *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropano carboxílico (4 g, 58,30 %). El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

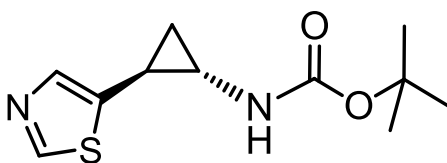
5

Intermedio AB: (Trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropancarbolil azida



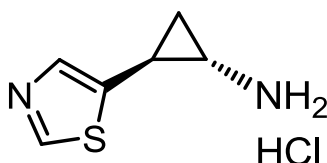
10 Cloroformiato de etilo (3,34 g, 30,76 mmol), se agregó a una solución de ácido *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropancarbolílico (Intermedio AA, 4 g, 26,3 mmol) y trietilamina (3,62 g, 35,50 mmol) en acetona (40 ml) a -20°C , se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de NaN_3 (2,84 g, 47,33 mmol) en agua (10 ml) después se agregó y se agitó a TA durante 30 minutos. Después de completar, el disolvente
15 se evaporó, el residuo crudo se disolvió en EtOAc (100 ml), lava con agua (50 ml), salmuera (50 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtró y se evaporó para dar como resultado *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropancarbolil azida (3 g, 58,7%) como líquido café. El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **Intermedio AC: ((trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)carbomato de terc-butilo**



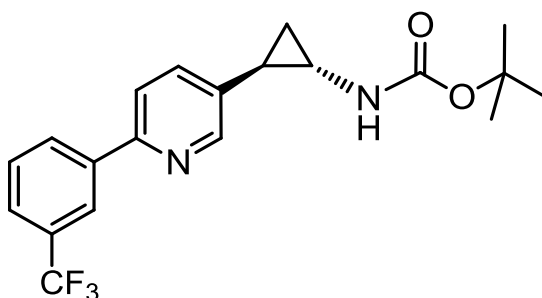
Una solución de *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclo-propancarbolil azida (Intermedio AB, 3 g, 15,44 mmol) en *terc*-butanol (60 ml) se calentó a 90°C durante 16 horas. Después de
25 completar, el disolvente se evaporó y el residuo se recuperó en agua (50 ml), extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) al utilizar EtOAc:
30 éter de petróleo (20:80) para obtener *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropilcarbomato de *terc*-butilo (1,1 g, 29,64%) como un líquido amarillo pálido.

Intermedio AD: Hidrocloruro de (trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropanamina



HCl en dioxano (10 ml) se agregó a una solución de *trans*-2-(*thiazol*-5-
 5 *il*)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (Intermedio AC, 1,1 g, 45,83 mmol) en dioxano
 (10 ml) a 15° C y agita TA por 3 horas. Después de completar, el disolvente se
 evaporó, el residuo se trituroó con EtOAc para dar como resultado hidrocloreuro de
trans-2-(*thiazol*-5-*il*)ciclopropanamina (600 mg, 74,8%) como un sólido amarillo pálido.

10 **Intermedio AE:** ((*trans*)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-
il)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo

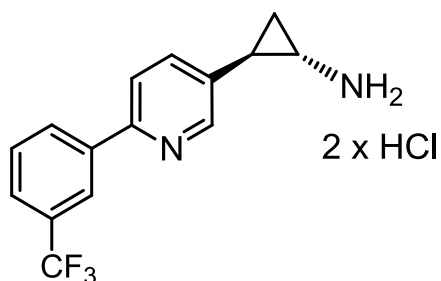


Una solución de (*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-*il*)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo
 15 (Intermedio M, 100 mg, 0,32 mmol), carbonato de potasio (132 mg, 0,96 mmol) y
 ácido 3-trifluorometilbencenborónico (72 mg, 0,38 mmol) en CH₃CN:H₂O (4: 1) (10
 ml) se desgasificó por 30 minutos. Tetrakis trifenilfosfina paladio (37mg, 0,032 mmol)
 se agregó y se desgasificó por 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a
 temperatura de reflujo por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se
 20 vertió en agua helada (100 ml), se extrajo con acetato de hexilo (5 x 40 ml). El
 extracto combinado se lavó con agua (70 ml), salmuera (70 ml), se secó sobre
 Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante
 cromatografía en columna (SiO₂), al utilizar EtOAc: éter de petróleo (1:9) para
 obtener (*trans*)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-*il*)ciclopropilcarbamato de *terc*-
 25 butilo (70 mg, 58,3%) como un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,10 (m, 1H), 2,78 (m, 1H),
 4,86 (br, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). MS
 (M+H): 379,1,

30 **Intermedio AF:** Dihidrocloreuro de (*trans*)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-

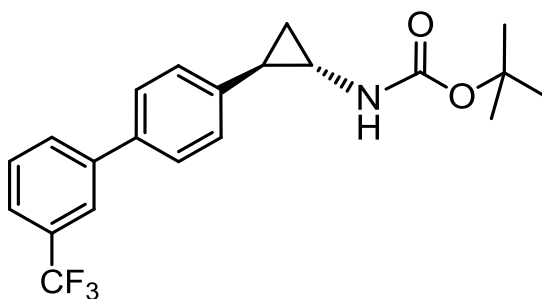
il)ciclopropanamina



HCl en éter dietílico (5 ml) se agregó a una solución de (trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Intermedio AE, 70 mg, 0,185mmol) en éter dietílico (10 ml) a 0°C lentamente gota a gota durante un periodo de 10 minutos y después se agitó por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se filtró bajo atmósfera inerte y lava con hexano (10 ml), EtOAC (5 ml), y se secó bajo presión reducida para obtener dihidrocloruro de (trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropanamina (50 mg, 86,2%) como un polvo amarillo pálido.

RMN de ^1H (D_2O) δ (ppm): 1,52 (q, 1H), 1,63 (quin, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,61 (s, 1H). MS (M+H) : 279,1,

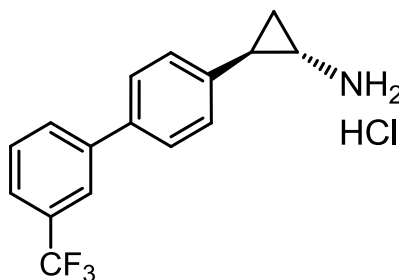
Intermedio AG: ((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1, 1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo



Una solución de terc-butyl (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato (Intermedio R, 1 g, 3,2 mmol), carbonato de potasio (1,31 g, 9,6 mmol) y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,73 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo: agua (4:1) se desgasificó por 30 minutos. Tetrakis trifenilfosfina paladio (36 mg, 0,032 mmol) después se agregó, desgasifica de nuevo por 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo por 5 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (70 ml), salmuera (70 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se filtraron y evaporaron. El residuo crudo se

purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2), al utilizar EtOAc: éter de petróleo (2:8) para obtener terc-butyl ((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1, 1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato (0,8 g, 66%) como un sólido blanco.

5 **Intermedio AH: Hidrocloruro de (trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina**

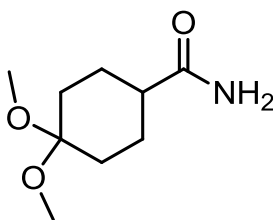


HCl en éter dietílico (3 ml) se agregó lentamente gota a gota a una solución de
 10 ((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1, 1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (Intermedio AG, 200 mg, 0,53 mmol) en éter dietílico (5 ml) a 10°C durante un periodo de 10 minutos y después se agitó por 4 horas. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituroó con hexano (5 ml), éter dietílico (5 ml) y se secó bajo presión reducida para obtener hidrocloruro de (trans)-2-(3'-
 15 (trifluorometil)-[1, 1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (140 mg, 77,8%) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,27 (q, 1H), 1,46 (quin, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,69 (m, 4H), 7,96 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,61 (br, 2H). MS ($\text{M}+\text{H}$) : 278,3

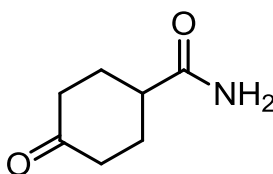
20

Intermedio AI: 4, 4-Dimetoxiciclohexancarboxamida

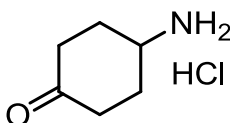


HCl en metanol (2 ml) se agregó a una solución de etil 4-oxociclohexancarboxilato (5
 25 g, 29,41 mmol) en metanol (2 ml) a TA, se agitó a TA por 3 horas y después amoníaco acuoso (30 ml) se agregó y se calentó a 90°C en un tubo sellado por 48 horas. Después de completar, se evaporó el disolvente. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para dar como resultado 4, 4-dimetoxiciclohexancarboxamida (1,2 g, 31,8%) como un sólido blanco.

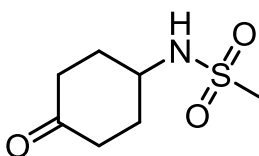
30

Intermedio AJ: 4-oxociclohexancarboxamida

Ácido *p*-toluen sulfónico (500 mg, 2,90 mmol) se agregó a una solución de 4, 4-
 5 dimetoxiciclohexancarboxamida (Intermedio AI, 1,2 g, 7,36 mmol) en acetona-agua
 (1:1) (20 ml) y se calentó a 60°C por 3 horas. Después de completar, la mezcla de
 reacción se vertió en agua helada (20 ml), se extrajo con isopropanol al 40% en
 cloroformo (3 X 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se
 secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se lavó
 10 con diclorometano al 10% en éter de petróleo para dar como resultado 4-
 oxociclohexancarboxamida (410 mg, 45,55%) como un sólido blanco.

Intermedio AK: Hidrocloruro de 4-aminociclohexanona

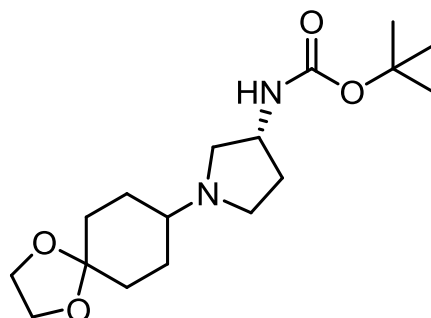
HCl en dioxano (1 ml) se agregó gota a gota a una solución de 4-
 oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,938 mmol) en dioxano (2 ml) a 5°C
 y se agitó a TA por 6 horas. Después de completar, el disolvente se evaporó, el
 residuo sólido se trituroó con Et₂O (10 ml) y se secó para dar como resultado
 20 hidrocloruro de 4-aminociclohexanona (150 mg, 100%) como un sólido blancuzco. El
 cloruro se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio AL: N-(4-oxociclohexil)metansulfonamida

Cloruro de metansulfonilo (1,83 g, 16,07 mmol) se agregó gota a gota a una solución
 de hidrocloruro de 4-aminociclohexanona (Intermedio AK, 1,5 g, 13,39 mmol) y
 K₂CO₃ (6,46 g, 46,87 mmol) en ACN-TF (1:1) (30 ml), y después se agitó a TA por 16
 30 horas. Después de completar, el disolvente se evaporó, se diluyó el residuo crudo
 con agua (50 ml), extrajo con EtOAc (2 X 50 ml). Los extractos combinados se

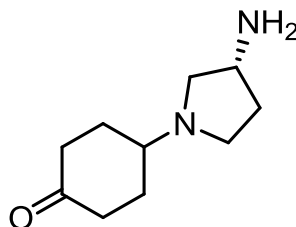
lavarón con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar como resultado N-(4-oxociclohexil) metansulfonamida (990 mg, 38,6%) como un sólido blanco.

5 **Intermedio AM: (R)-(1-(1, 4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo**



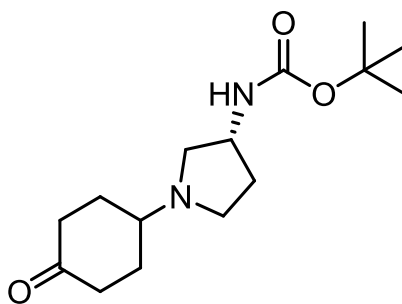
10 1, 4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (0,76 g, 4,88 mmol) se agregó a una solución de (R)-terc-butyl pirrolidin-3-ilcarbamato (1,0 g, 5,36 mmol) en DCE (65 ml) y se agitó durante 15 minutos. Después se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (1,55 g, 7,32 mmol) a 0°C y se agitó a TA por 16 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución de NaHCO_3 saturada (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml) se secó sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtró y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 al eluir Hexano: Metil terc-butyl éter (80:20) para dar como resultado (R)-(1-(1, 4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,53 g, 96,8 %).

20 **Intermedio AN: (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)ciclohexanona**



HCl en 1, 4 dioxano (5 ml) se agregó a una solución de (R)-(1-(1, 4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (Intermedio AM, 1,53 g, 8,39 mmol) en dioxano (25 ml) a 15°C y se agitó a TA por 16 horas. Después de completar, solución de Na_2CO_3 saturado (50 ml) se agregó, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et_2O y se secó para dar como resultado (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)ciclohexanona (0,61 g, 71,5%)

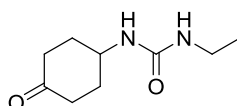
Intermedio AO: (R)-(1-(4-oxociclohexil) pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo



Dicarbonato de di-*t*-butilo (1,77 g, 9,98 mmol) se agregó a una solución de (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)ciclohexanona (0,61 g, 3,34 mmol) en agua (6 ml) y se agitó a TA por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se lavó con DCM (50 ml) y AcOEt (50 ml). La capa orgánica después se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando SiO₂ por elusión de Hexano: Metil terc-butil éter (80:20) para dar como resultado (R)-(1-(4-oxociclohexil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0,23 g, 23,9%).

10

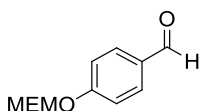
Intermedio AP: 1-etil-3-(4-oxociclohexil)urea



Isocianatoetano (237 mg, 3,34 mmol) y trietilamina (0,85 ml, 6,68 mmol) se agregó a una solución de hidrocloreto de 4-aminociclohexanona (Intermedio AK, 500 mg, 3,34 mmol) en tolueno (5 ml) y se agitó a 110°C por 16 horas. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) utilizando EtOAc: éter de petróleo (3:7) para dar como resultado 1-etil-3-(4-oxociclohexil) urea (600 mg, 98%) como un sólido café.

20

Intermedio AQ: 4-((2-metoxietoxi)metoxi)benzaldehído



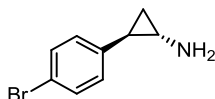
4-Hidroxibenzaldehído (50 g, 409 mmol) en TF (50 ml) se agregó gota a gota y lentamente durante un periodo de 30 minutos a una suspensión de hidruro de sodio (19,6 g, 817 mmoles) en TF (750 ml) a 0°C y se agitó durante 15 minutos, seguido por adición de 1-(clorometoxi)-2-metoxietano (cloruro de MEM, 61,10 g, 490 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA por 30 minutos y después de completar, se vertió en agua helada (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 750 ml). Los extractos

30

orgánicos combinados se lavaron con agua helada (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y se concentraron, dando como resultado 4-((2-metoxietoxi)metoxi) benzaldehído (52 g, 50%) como un líquido amarillo pálido. El crudo se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

Intermedio AR: (*Trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina



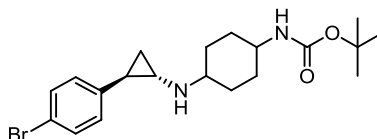
- 10 A una solución de *trans*-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (Intermedio R, 10 g, 32,05 mmol) en 1, 4-dioxano (100 ml) a 10°C se agregó HCl en dioxano (50 ml) y se agitó a TA por 20 horas. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se recuperó en agua helada, se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron
- 15 con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y se concentraron para dar como resultado (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina (6,2 g, 91%). El producto crudo se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio

AS:

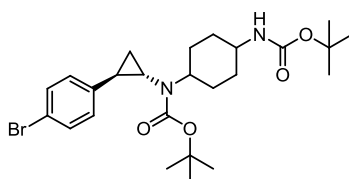
(4-(((*trans*)-2-(4-

- 20 **bromofenil)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo**



- 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (5 g, 23,58 mmol) se agregó a una solución
- 25 de (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina (Intermedio AR, 5 g, 23,58 mmol) en DCE (100 ml) seguido de la adición de AcOH (1,41g, 23,58 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se enfrió a 0°C antes de añadir triacetoxi borohidruro de sodio (8,9 g, 42,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 horas y después de completar, se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo
- 30 con DCM (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/EtOAc 7:3) para dar como resultado *terc*-butil (4-(((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)amino) ciclohexil)carbamato (6,2 g, 64%).

Intermedio AT: ((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) carbamato de *tert*-butilo



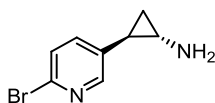
5

Una solución de NaOH (1,96 g, 49 mmol) se agregó a una solución de 4-(((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio AS, 5 g, 12,25 mmol) en 1, 4-dioxano/H₂O 9:1 (100 ml) seguido por anhídrido Boc (4 g, 18,37 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 horas y después de completar, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 2:8) dando como resultado ((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (5,2 g, 83%) como un líquido incoloro.

15

Intermedio AU: (*Trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanamina

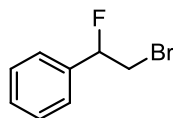
20



25

Este compuesto se sintetizó siguiendo el método descrito en el Intermedio AR y utilizando el material de partida respectivo (((*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo) que lleva a 1,2 g del compuesto del título.

Intermedio AV: (2-bromo-1-fluoroetil) benceno



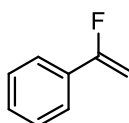
30

Trihidrofluoruro de trietilamina (36,3 ml, 216,01 mmol) y *N*-bromosuccinimida (30,75

g, 172,8 mmol) se agregaron a una solución de estireno (15 g, 144,0 mmol) en DCM (150 ml) a 0°C y agitan a TA durante 16 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se neutralizó con solución NH₄OH ac. (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución HCl 0,1 N (100 ml), solución NaHCO₃ al 5% (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se concentraron para dar como resultado (2-bromo-1-fluoroetil) benceno (25 g, 85 %) como un líquido café.

Intermedio AW: (1-fluorovinil)benceno

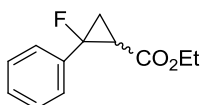
10



KO^tBu (27,77 g, 247,54 mmol) se agregó en porciones a una solución de (2-bromo-1-fluoroetil) benceno (Intermedio AV, 25 g, 123,7) en pentano (250 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo por 1 hora y después de completar, se enfrió a TA, después se vertió en agua helada (150 ml) y se extrajo con hexano (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución de NaHCO₃ al 5% (150 ml), solución HCl 0,05 M (150 ml), agua (150 ml), salmuera (150 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se concentraron para dar como resultado (1-fluorovinil) benceno (13 g, 86%) como un líquido amarillo pálido.

20

Intermedio AX: 2-fluoro-2-fenilciclopropanocarboxilato de (*cis* / *trans*) etilo



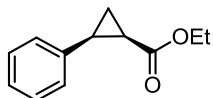
25

Acetilacetato de cobre(II) (321 mg, 1,23 mmol) se disolvió en DCM seco (10 ml) y se agitó durante unos cuantos minutos, antes que se agreguen unas cuantas gotas de fenil hidrazina. La solución se agitó a TA por 10 minutos, después una solución de (1-fluorovinil) benceno (Intermedio AW, 5 g, 40,98 mmol) en DCM seco (50 ml) se agregó. La mezcla se calentó a reflujo, antes de añadir una solución de diazoacetato de etilo (6,46 ml, 61,47 mmol) en CH₂Cl₂ gota a gota y lentamente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 14 horas y después de completar, se enfrió de temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución Na₂CO₃ (25 ml), agua (25 ml), y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, filtra y concentra. El residuo crudo se purificó mediante

35

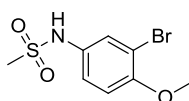
cromatografía en columna (SiO_2) utilizando DCM: Hexano (10: 90) para dar como resultado etil 2-fluoro-2-fenilciclopropanocarboxilato (*cis*) (540 mg, 6,3%) y etil (*trans*) 2-fluoro-2-fenilciclopropanocarboxilato (480 mg, 5,6%).

5 **Intermedio AY: 2-fenilciclopropanocarboxilato de (*cis*)-etilo**



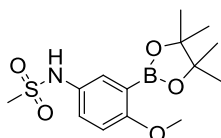
10 Diazoacetato de etilo (10,09 ml, 96,01 mmol) se agregó a una solución de estireno (10 g, 96,01 mmol) en cloroformo seco (200 ml) seguido por Cu(I)Cl (catalítico) y se agitó a 60°C por 4 horas. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo 1:9) dando como resultado (*cis*)-etil 2-fenilciclopropanocarboxilato (1,7 g, 9,3%) como un líquido incoloro.

15 **Intermedio AZ: N-(3-bromo-4-metoxifenil)metansulfonamida**



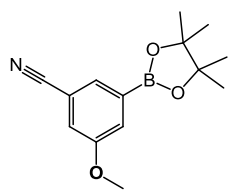
20 Cloruro de metansulfonilo (55,82 ml, 0,494 mmol) se agregó a una solución de 3-bromo-4-metoxianilina (100 mg, 0,494 mmol) en piridina (1 ml) a 0°C y se agitó a TA por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 10 ml), salmuera (15 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) utilizando EtOAc: Hexano (3:7) para dar como resultado N-(3-bromo-4-metoxifenil)metansulfonamida (137 mg, 99%) como un sólido blanco.

30 **Intermedio BA: N-(4-metoxi-3-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)fenil)metansulfonamida**



- Una solución de N-(3-bromo-4-metoxifenil)metansulfonamida (Intermedio AZ, 136 mg, 0,485 mmol), bis(pinacolato)diboro (147 mg, 0,58 mmol) y KOAc (87,3 mg, 0,888 mmol) en dioxano (5,5 ml) se desgasificó por 30 minutos, después PdCl₂(dppf)₂ (17,7 mg, 0,020 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 3 horas.
- 5 Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), extrae con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: éter de petróleo 1:9) para dar como resultado N-(4-metoxi-3-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)
- 10 fenil)metansulfonamida (100 mg, 63%) como un sólido blanco.

Intermedio BB: 3-Metoxi-5-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



- 15 El compuesto se sintetizó siguiendo el método descrito en el Intermedio BA y utilizando el material de partida respectivo (3-bromo-5-metoxibenzonitrilo) lo que lleva a 1,4 g del compuesto del título como un sólido blanco.

- 20 **Intermedios BC ((trans)-2-(5-bromotiofen-2-il)ciclopropancarboxilato de etilo), BD ((trans)-2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropancarboxilato de etilo) y BE ((trans)-2-(4-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)ciclopropancarboxilato de etilo):**

- Estos Intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método que se describe para
- 25 obtener el Intermedio T (Nicotinaldehído se sometió a reacción Horner-Wadsworth-Emmons para obtener el Intermedio S, que después se somete a reacción de ciclopropanación lo que lleva al Intermedio T) partiendo del aldehído comercialmente disponible respectivo citado a continuación:

Aldehído inicial	Intermedio



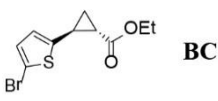
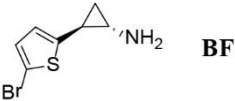
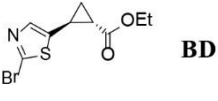
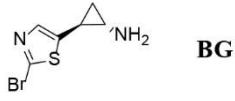
Intermedios BF ((*Trans*)-2-(5-bromotiofen-2-il)ciclo-propanamina), BG ((*Trans*)-2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropan-amina), BH (4-((*trans*)-2-aminociclopropil)fenol), BI ((*Cis*)-2-fluoro-2-fenilciclopropanamina), BJ ((*Trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropanamina)) y BK ((*Cis*)-2-fenilciclopropanamina)

Estos Intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método descrito para obtener el Intermedio X del Intermedio T (Hidrólisis de (trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropancarboxilato de etilo para obtener el Intermedio U, que después se someten a reacción de Curtius, lo que lleva primero al Intermedio V y posteriormente al Intermedio W y al final la desprotección Boc lleva al Intermedio X) al utilizar los Intermedios respectivos.

Intermedios BF, BH y BK se obtuvieron como sal hidrocloruro.

Intermedios BG, BI y BJ se basificaron con solución acuosa de NaHCO₃ saturado después de tratamiento ácido en la etapa de desprotección Boc y se obtuvieron como base libre.

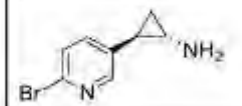
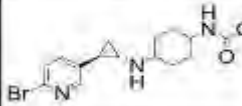
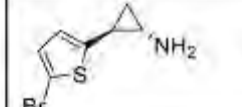
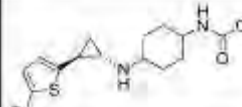
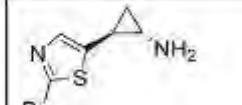
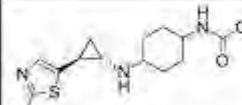
20

Intermedio inicial	Intermedio	Datos de RMN de ¹ H y EM
 BC	 BF	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d6 D ₂ O Intercambio) y (ppm): 7,05 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,28 (q, J=6,4 Hz, 1H); Masa(M+H): 217,94
 BD	 BG	RMN de ¹ H (400 MHz, DM SO-d6 D ₂ O Intercambio) & (ppm): 7,48 (s, 1H), 2,9-2,85 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,40-1,32 (m,

il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo), **BN** ((4-(((*trans*)-2-(5-bromotiofen-2-il)-ciclopropil)-amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo) y **BO** ((4-(((*trans*)-2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo)

5

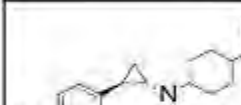
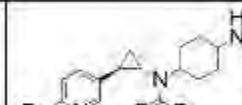
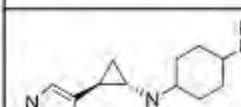
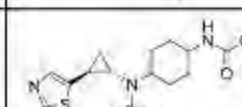
Estos intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método que se describió para obtener Intermedio AS el Intermedio AR (alquilación reductora) al utilizar el intermedio de partida respectivo.

Intermedio de partida	Intermedio
 AU	 BM
 BF	 BN
 BG	 BO

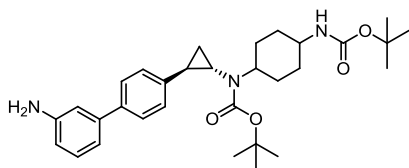
10 **Intermedios BP** (((*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo) y **BQ** (((*trans*)-2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)-amino)ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo)

Estos intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método descrito para obtener el Intermedio AT del Intermedio AS (protección Boc) al utilizar el intermedio de partida respectivo

15

Intermedio de partida	Intermedio
 BM	 BP
 BO	 BQ

20 **Intermedio BR:** *terc*-butil (((*trans*)-2-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)-amino)ciclohexil)carbamato



Una solución de ((*trans*)-2-(4-bromofenil) ciclopropil)(4-((*terc*-
butoxicarbonil)amino)ciclo-hexil)carbamato (Intermedio AT, 1,5 g, 3,32 mmol), ácido
5 (3-aminofenil)borónico (484 mg, 2,35 mmol) y K₂CO₃ (805 mg, 5,88 mmoles) en
ACN-H₂O 8:2 (20 vol) se desgasificó por 15 min, antes que Pd(PPh₃)₄ (68 mg, 0,06
mmol) se agregue. La mezcla de reacción se agitó a 90 grados C por 16 h y después
de completar, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los
extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron
10 sobre *anhidro* Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó
mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:éter de petróleo 3:7) dando como
resultado ((*trans*)-2-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-(4-((*terc*-
butoxicarbonil)amino) ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo (1,23 g, 71%) como un
sólido gomoso.

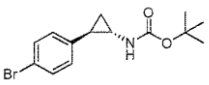
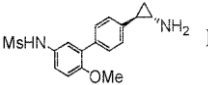
15

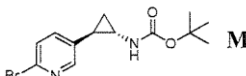
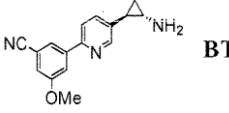
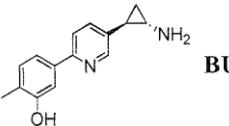
**Intermedios BS (N-(4'-((*trans*)-2-aminociclopropil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-
il)metan-sulfonamida), BT (3-(5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)-5-
metoxibenzonitrilo) y BU (5-(5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)-2-
metilfenol)**

20

Estos intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método descrito para obtener el
Intermedio R del Intermedio AH (acoplamiento Suzuki del Intermedio R con ácido 3-
(trifluorometil)fenilborónico para obtener el Intermedio AG y la posterior
desprotección Boc lleva al Intermedio R) usando el intermedio de partida respectivo y
25 comercialmente disponible o ácido borónico o derivados éster citados a continuación.

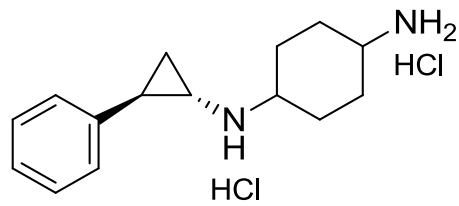
Estos intermedios se obtuvieron como sal hidrocioruro.

Intermedio de partida	Intermedio	Datos de RMN de ¹ H y EM
 R	 BS	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,47 (s, 1H), 8,40-8,32 (s,a,, 3H), 7,38 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,88-2,82 (s,a,, 1H), 2,38-2,30

		(m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H); Masa (M+H): 331,3
	 BT	RMN de ¹H (400 MHz, D2O) δ (ppm): 9,65 (s, 1H), 8,26 (s,a,, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H); Masa (M+H): 266,2
	 BU	RMN de ¹H (400 MHz, D2O) δ (ppm): 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 1H); Masa (M+H): 241,0

Ejemplo 1: Dihidrocloruro de N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

5



Etapas 1:

Acido acético (586 mg, 9,77 mmol) se agregó a una solución de *trans*-2-fenilciclopropanamina (1,3 g, 9,77 mmol) y *terc*-butil 4-oxociclohexilcarbamato (2,08 g, 9,77 mmol) en DCE (26 ml) y se agitó durante 5 min. Triacetoxi borohidruro de sodio (3,72 g, 17,5 mmol) después se agregó a 0 grados C y se agitó a TA por 5 h. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando SiO₂ al eluir EtOAc:éter de petróleo (1:9) para dar como resultado 4-((*trans*-2-fenilciclopropilamino) ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 77,6%) como un líquido amarillo pálido.

Etapas 2:

HCl en 1, 4 dioxano (10 ml) se agregó a una solución de 4-((*trans*-2-fenilciclopropilamino) ciclohexil carbamato de *terc*-butilo (2,45 g, 7,57 mmol) en dioxano (25 ml) a 15 grados C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el
 5 disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O y se secó para dar como resultado hidrocloreto de N1-((*trans*-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (1,5 g, 67,5%) como un sólido blancuzco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,66-9,56 (brd, 2H), 8,15-8,11 (d, 3H),
 10 7,32-7,16 (m, 5H), 3,33 (sa, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,99 (sa, 1H), 2,91 (sa, 1H), 2,55 (sa, 1H), 2,17 (sa, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,63-1,43 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 1H); **Masa (M+H):** 231,34

La N1-((*trans*-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina que se obtuvo anteriormente
 15 es una mezcla de 4 isómeros, que corresponden a la combinación de dos diferentes conformaciones (*trans*) respecto al anillo ciclopropilo (que son (1R,2S) y (1S,2R), respectivamente) con las conformaciones CIS y TRANS respecto al anillo ciclohexano. La síntesis de cada uno de estos isómeros sencillos se realizó como sigue:

20

Ejemplo 2: Hidrocloreto de (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

Etapas 1:

25

A una solución de *trans*-2-fenilciclopropanamina (1,1 g, 8,2 mmol) en EtOH (6 ml) a 0 grados C, se agregó ácido D(-)tartárico (1,24 g, 8,2 mmol), a 0 grados C y se agitó a TA por 1 h. Después de completar, el sólido se filtró y se secó para dar como resultado *trans*-2-fenilciclopropanamina como sal tartrato (2,15 g, 91,8%). La sal se
 30 recuperó en isopropanol (IPA): agua (3: 1) (20 ml) y se agitó a 70 grados C durante 2 h. La solución clara se dejó enfriar hasta la TA. El sólido separado se recolectó mediante filtración, se recuperó en agua (50 ml), se basificó con solución NaOH y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron
 35 para dar como resultado (1S,2R)-2-fenilciclopropanamina (510 mg, 46,3%).

Etapas 2:

A una solución de 1S,2R)-2-fenilciclopropanamina (450 mg, 3,38 mmol), 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (792 mg, 3,72 mmol) y ácido acético (202 mg, 3,38 mmol) en DCE (10 ml) a 0 grados C se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (1,29 g, 6,09 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo crudo se recuperó en agua (25 ml), se basificó con NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando SiO₂ al eluir EtOAc: éter de petróleo (3: 7) para dar como resultado ((trans)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo (210 mg, 18,8%) y ((cis)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (280 mg, 25,1%).

Etapas 3:

15

A una solución de ((cis)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,57 mmol) en 1,4 dioxano (2 ml) a 10 grados C se agregó HCl en 1,4 dioxano (2 ml) gota a gota y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar se evaporó el disolvente, el sólido se agitó con Et₂O, se filtró y se secó para dar como resultado hidrocloreto de (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (110 mg, 71,89%) como un sólido blancuzco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,5 (sa, 2H), 8,12 (sa, 3H), 7,17-7,32 (m, 5H), 3,24 (sa, 2H), 2,98 (sa, 1H), 2,57 (sa, 1H), 1,98-1,74 (m, 8H), 1,61 (sa, 1H), 1,28 (m, 1H); **Masa (M+H):** 231,27; [α]_D²⁸: +57,50 (C=0,54% en DMSO)

25

Ejemplo 3: Hidrocloreto de (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2 pero realizando la reacción de desprotección Boc a ((trans)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo como intermedio en la Etapa 3, dando como resultado 120 mg (rendimiento = 59,4%) como un sólido blancuzco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,52 (sa, 2H), 8,03 (sa, 3H), 7,33-7,16 (m, 5H), 3,17 (sa, 1H), 2,9 (brm, 2H), 2,16 (sa, 2H), 2,03 (brd, 2H), 1,54-1,25 (m, 6H); **Masa (M+H):** 231,28; [α]_D^{28,1}: +67,04° (C=0,53% en DMSO)

35

Ejemplo 4: Hidrocloruro de (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

Etapas 1:

5

A una solución de *trans*-2-fenilciclopropanamina (crudo recuperado de los licores madre de la reacción descrita como en la Etapa 1 en el Ejemplo 2) (0,8 g, 6,01 mmol) en EtOH (5,4 ml) a 0 grados C, se agregó ácido L (+) tartárico (0,90 g, 6,01 mmol), a 0 grados C y se agitó a TA durante 1 h. Después de completar, el sólido se filtró y se
 10 secó para dar como resultado *trans*-2-fenilciclopropanamina como sal tartrato (1,5 g, 88,2%). La sal se recuperó en IPA: agua (3: 1) (15 ml) y se agitó a 70 grados C por 2 h. La solución clara se deja que enfríe a TA. El sólido separado se recolecta mediante filtración, recupera en agua (50 ml), basifica con solución NaOH, y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50
 15 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron para dar como resultado (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (320 mg).

Etapas 2:

A una solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (280 mg, 1,21 mmol), *tert*-butil 4-oxociclohexilcarbamato (309 mg, 1,45 mmol) y ácido acético (72 mg, 1,21 mmol) en DCE (8 ml) a 0 grados C, se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (461 mg, 2,17 mmol) y se agitó a TA por 3 h. Después de completar el disolvente se evaporó, el residuo crudo se recuperó en agua (25 ml), trata con NaHCO₃, y se extrajo con
 25 EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando SiO₂ eluyendo con EtOAc: éter de petróleo (3: 7) para dar como resultado ((cis)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)-carbamato de *tert*-butilo (180 mg, 25,35%) y
 30 ((trans)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (210 mg, 29,5%).

Etapas 3:

A una solución de ((cis)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,48 mmol) en 1, 4 dioxano (2 ml) a 10 grados C se agregó HCl en 1,4 dioxano (2 ml) gota a gota y se agitó a TA por 16 h. Después de completar, se evaporó el disolvente, el sólido se agitó con Et₂O, filtra y se secó para dar como

resultado hidrocloreto de (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (80 mg, 58,3%) como un sólido blancuzco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,54 (sa, 2H), 8,14 (sa, 3H), 7,35-7,15 (m, 5H), 3,33 (sa, 1H), 3,25 (sa, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,03-1,67 (m, 8H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,28 (q, 1H); **Masa (M+H):** 231,27; $[\alpha]_D^{28,5}$: -65,70 grados (C=0,5% en DMSO)

Ejemplo 5: Hidrocloreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

10

Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4 pero realizando la reacción de desprotección Boc a ((trans)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo en la Etapa 3, dando como resultado 95 mg (rendimiento = 50,8%) como un sólido blancuzco.

15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , D $_2$ O Intercambio) δ (ppm): 7,32 (t, J = 7,2Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,2Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,57-1,28 (m, 6H); **Masa (M+H):** 231,25; $[\alpha]_D^{28,5}$: -60,19 grados (C=0,54% en DMSO)

20

Utilizando un procedimiento alternativo, (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina se obtuvo como sigue:

A una solución bien agitada de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (0,752 g 5,64 mmoles) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente (22-25°C), se agregaron tamices moleculares (1,0 g), seguido de 4-oxociclohexilcarbamato de *t*-butilo (1,07 g, 5,0 mmol) a 10 grados C y se agitó durante 5 minutos. Se agregó ácido acético (0,028 ml, 0,5 mmol) a 0-5 grados C a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -25 a -30 grados C, y borohidruro de sodio (0,229 g, 6,02 mmol) se agregó en porciones a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó por 3 h permitiendo que la temperatura de reacción ascienda a la temperatura ambiente.

El progreso de la reacción se supervisó mediante TLC (EtOAc/Hexano 8:2). Después de completar la reacción, las fracciones inorgánicas se separaron mediante filtración sobre celite. El filtrado se evaporó, y el residuo crudo se recuperó en mezcla de agua (20 ml) y DCM (20 ml) y se basificó con solución NaOH acuosa al 5% (hasta pH 10). La capa DCM se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (20 ml). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y solución salmuera al 10% (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron por completo. El producto crudo se purificó mediante agitación en EtOAc al 2% en hexano durante 2 h a temperatura ambiente para dar como resultado *t*-butil-4-
 5 ((1R,2S)-2-fenilciclopropilamino)ciclohexil-carbamato como un sólido blancuzco (0,90 g, 54%).

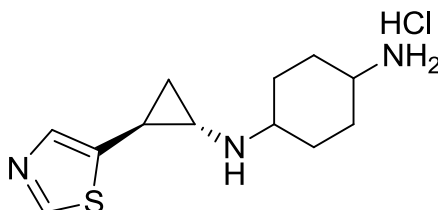
A una solución bien agitada de 4-((1R,2S)-2-fenilciclopropilamino)ciclohexilcarbamato de *t*-butilo (0,8 g, 2,42 mmoles) en 1, 4-dioxano (10 ml) a 10-15
 10 grados C se agregó lentamente HCl al 15% en dioxano (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 20 h. El progreso de la reacción se supervisó mediante HPLC. Después de completar la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter diisopropílico (15 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, filtra y se secó al vacío. El producto crudo se purificó
 15 adicionalmente mediante agitación en éter diisopropílico (15 ml) por 2 h a temperatura ambiente. El sólido se separó mediante filtración dando como resultado dihidrocloruro de (*trans*)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (0,57 g, 77%) (la presencia de la forma sal dihidrocloruro se determinó por titulación argentométrica), como un sólido blancuzco.

20

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,74 (bs, 2H), 8,18 (bs, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,15 (bs, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,26 (m, 1H); **Masa (M+H):** 231,5

25 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse siguiendo la metodología descrita para el Ejemplo 1 al utilizar los intermedios correspondientes. La Etapa 2 solo se realizó en caso que el intermedio empleado en la alquilación reductora (Etapa 1) contenga un grupo protector Boc (terc-butiloxicarbonilo).

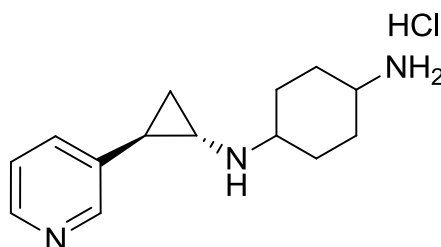
30 **Ejemplo 6: Hidrocloruro de N1-((*trans*)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina**



RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio de DMSO- d_6 - D_2O) δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 7,75

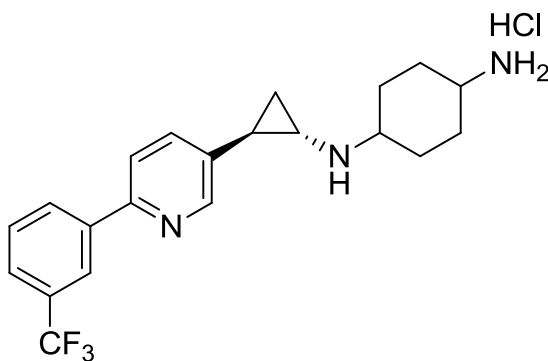
(s, 1H), 3,3-3,18 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,25-1,98 (brm, 3H), 1,7-1,35 (brm, 5H); **Masa (M+H):** 238,19

Ejemplo 7: Hidrocloruro de N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



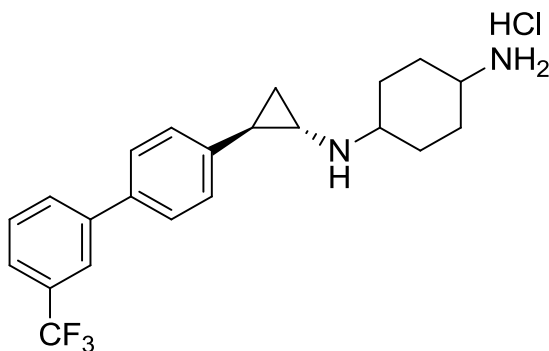
RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,64 (2H, d), 8,32 (1H, d), 7,98 (1H, t), 3,37 (2H, m), 3,22 (2H, m), 2,77-2,72 (1H, m), 2,25-2,12 (3H, m), 1,92-1,46 (7H, m), **Masa (M+H):** 232,34

Ejemplo 8: Hidrocloruro de N1-((trans)-2-(6-(3-(trifluoromethyl)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,60 (s, 1H), 8,20-8,00 (m, 3H), 7,90 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,76-7,72 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60-7,40 (br, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,97-1,67 (m, 5H), 1,65 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 1H); **Masa (M+H):** 376,3

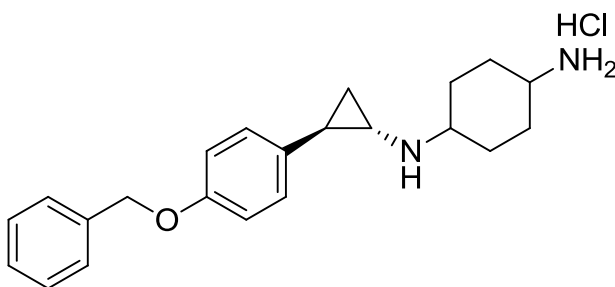
Ejemplo 9: Hidrocloruro de N1-((trans)-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ : 9,65-9,48 (brd, 2H), 8,1 (s, 3H), 7,95 (m, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,3 (d, 2H), 3,2 (brd, 1H), 2,9 (brd, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,2 (brd, 2H), 2,05 (brd, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,6-1,25 (m, 5H); **Masa ($M+H$):** 375,29

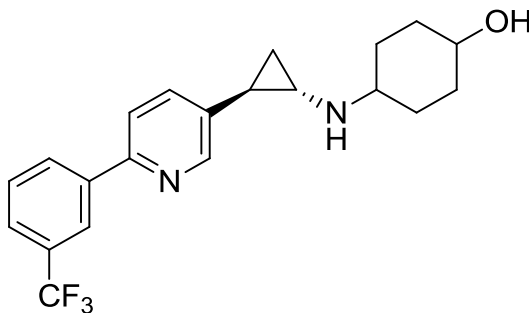
5

Ejemplo 10: Hidrocloruro de N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ : 9,64-9,45 (brd, 2H), 8,2-8,05 (brd, 3H), 7,48-7,3 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,2-3,15 (sa, 1H), 2,9 (sa, 1H), 2,82 (sa, 1H), 2,45 (sa, 1H), 2,18 (brd, 2H), 2,05 (brd, 2H), 1,9 (sa, 1H), 1,58-1,27 (m, 4H), 1,22 (m, 1H); **Masa ($M+H$):** 337,31

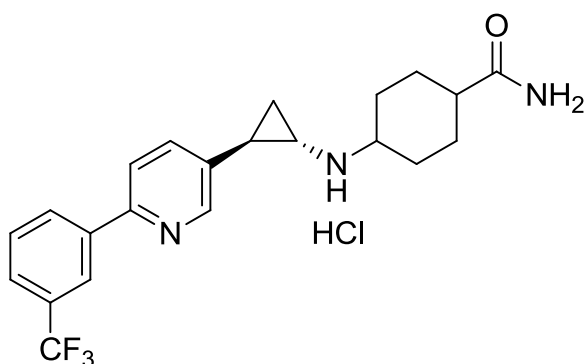
Ejemplo 11: 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)-fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanol



RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,37 (sa, 1H), 8,32-8,26 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,91 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 4,11 (sa, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,33 (sa, 1H), 2,87 (sa, 1H), 2,28-2,03 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 1H); **Masa ($M+H$):** 377,2

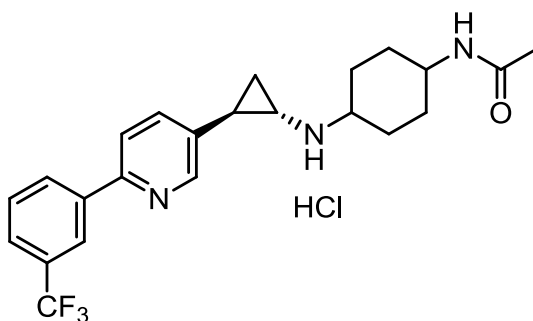
20

Ejemplo 12: Hidrocloruro de 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)-ciclohexancarboxamida



- 5 **RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ (ppm):** 8,80 (sa, 1H), 8,50-8,40 (sa, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 8,20-8,00 (m, 2H), 7,95-7,83 (m, 1H), 3,65-3,25 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 7H), 1,70-1,50 (m, 1H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 404,3

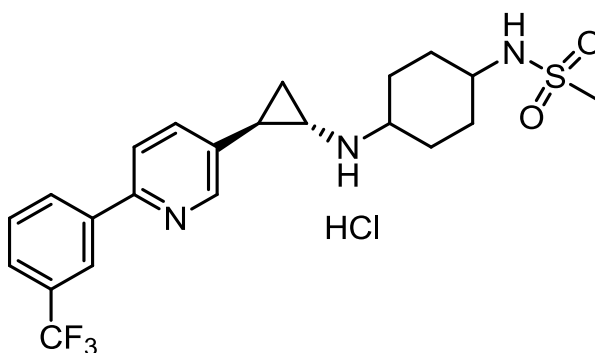
- 10 **Ejemplo 13: Hidrocloruro de N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)-ciclohexil)acetamida**



- 15 **RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ (ppm):** 8,79 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,88 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,94-1,72 (m, 4H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 2H). **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 418,2

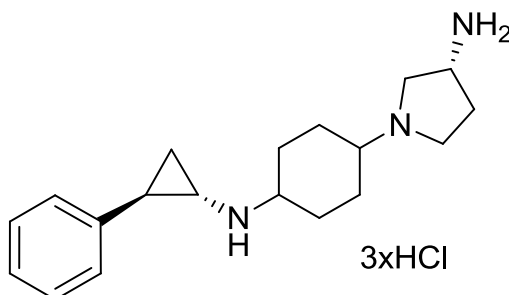
20

Ejemplo 14: Hidrocloruro de N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)metansulfonamida



RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,73 (s, 1H), 8,41-8,32 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,03 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3,3,52-3,26 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,36-1,96 (m, 4H), 1,88-1,58 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 2H). **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 454,1

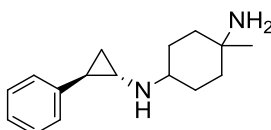
Ejemplo 15: Trihidrocloruro de **(R)-1-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina**



RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,71-10,45 (m, 1H), 9,61-9,50 (sa, 1H), 9,49-9,34 (sa, 1H), 8,09 (t, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 7,98 (quin, 2H), 4,85-4,20 (m, 7H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,10-2,32 (m, 11H), 2,07 (q, 1H). **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 300,1

Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo la metodología descrita en el Ejemplo 1 usando los intermedios correspondientes y reactivos comercialmente disponibles. La Etapa 2 solo se aplicó a esos intermedios empleados en la alquilación reductora (Etapa 1) que contenían un grupo protector Boc (terc-butiloxicarbonilo).

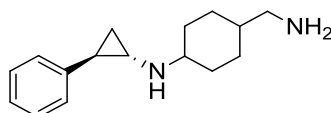
Ejemplo 16: 1-metil-N4-(((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 7,45-7,30 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,55-3,42

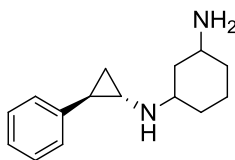
(m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 4H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 3H); **Masa (M+H):** 245,33, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreuro

5 **Ejemplo 17: 4-(aminometil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina**



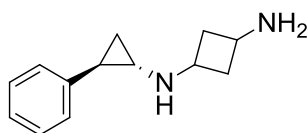
10 **RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ :** 7,33-7,25 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 3H), 3,45 (sa, 1H), 2,98 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 1H); **Masa (M+H):** 245,29, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreuro

Ejemplo 18: N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,3-diamina



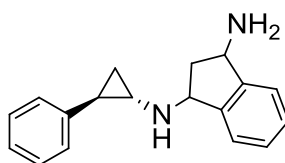
15 **RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ (ppm):** 7,33 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 7,26 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,23 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4,1-4,0 (m, 1H), 4,0-3,9 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,5-2,43 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 1H); **Masa (M+H):** 231,29, Este compuesto se obtuvo como la sal hidrocloreuro

Ejemplo 19: N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclo-butano-1,3-diamina



25 **RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ (ppm):** 7,33 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,25 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4,1-4,0 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,5-2,42 (m, 3H), 1,48 (quin, 1H), 1,33 (q, 1H); **Masa (M+H):** 203,0, Este compuesto se obtuvo como la sal hidrocloreuro

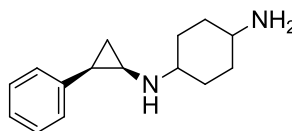
30 **Ejemplo 20: N1-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina**



RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 7,70-7,53 (m, 4H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,54-2,32 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 2H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 265,3,

5 Este compuesto se obtuvo como la sal hidrocloreto

Ejemplo 21: N1-((*cis*)-2-fenilciclopropil)ciclo-hexano-1,4-diamina

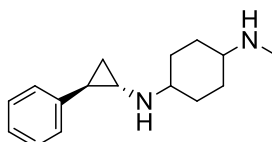


10

RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ : 7,46-7,30 (m, 5H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,94-1,58 (m, 3H), 1,54-1,20 (m, 5H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 231,18, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

15

Ejemplo 22: N1-metil-N4-(((*trans*)-2-fenilciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina

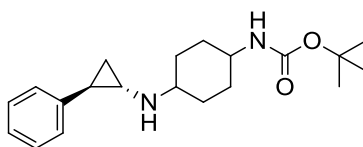


RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 7,61-7,34 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 2H), 3,70-3,58 (sa, 1H), 3,53-3,33 (m, 1H), 3,22-2,95 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,63-2,47 (sa, 1H), 2,42-2,22 (m, 2H), 2,18-1,85 (m, 5H), 1,45-1,65 (m, 3H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 245,1, Este compuesto se obtuvo como la sal hidrocloreto.

20

Ejemplo 23: (4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo

25

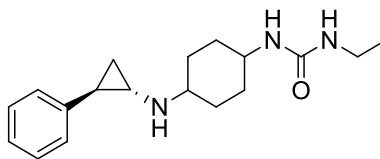


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (rotámeros 1:1): 7,28-7,23 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,62 (sa, 0,5H), 4,35 (sa, 0,5H), 3,63 (sa, 0,5H), 3,39 (sa, 0,5H), 2,79 (sa, 0,5H), 2,69-2,57 (m, 0,5H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,33-1,00 (m, 5H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):**

30

331,27, Este compuesto se obtuvo como la amina libre.

Ejemplo 24: 1-etil-3-(4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)urea

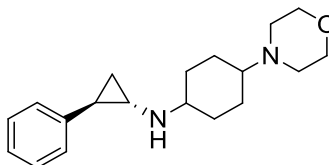


5

RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio DMSO- d_6 - D_2O) δ : 7,33 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,24 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,36-3,14 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,39-1,30 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 3H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 302,26, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

10

Ejemplo 25: 4-morfolino-N-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina

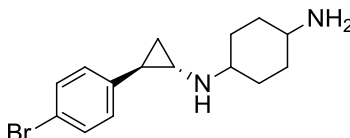


15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,28-7,22 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,02 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3,78-3,68 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,53 (sa, 4H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 5H), 1,10-1,02 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 1H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 301,2, Este compuesto se obtuvo como la amina libre.

20

Ejemplo 26: N1-(((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

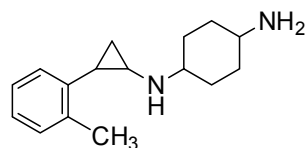


25

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 7,56 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,14 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,64-3,50 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 2H), 2,18 -1,84 (m, 3H), 1,70-1,44 (m, 4H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 309,06, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

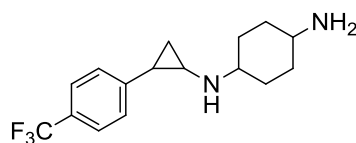
30

Ejemplo 27: N1-(2-(*o*-tolil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



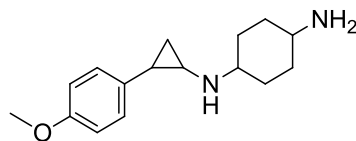
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,22-7,12 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,72-2,49 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,32-1,24 (m, 1H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 245,22, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreuro.

Ejemplo 28: N1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina



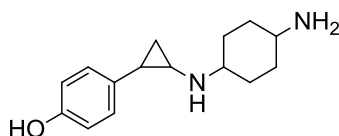
RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ : 7,73-7,63 (m, 2H), 7,50-7,36 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,07-2,92 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 5H), 1,60-1,32 (m, 4H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 299,24, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreuro.

Ejemplo 29: N1-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)-ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,16-7,08 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 0,5H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 0,5H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 3 H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,37 (q, 1H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 261,26, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreuro.

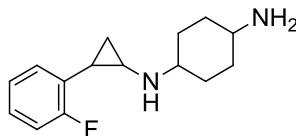
Ejemplo 30: 4-(2-((4-aminociclohexil)-amino)ciclopropil)fenol



RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ : 6,98 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 6,71 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 1H), 1,58-1,34 (m, 4H), 1,26-1,18 (m, 1H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 247,22, Este compuesto se obtuvo como una sal

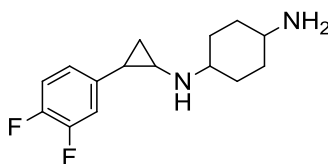
hidrocloruro.

Ejemplo 31: N1-(2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



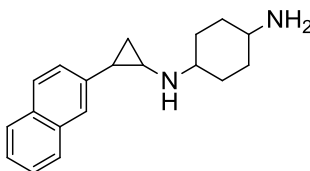
- 5 **RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ :** 7,33-7,31 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 3H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 4H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 249,23, Este compuesto se obtuvo como una sal hidrocloruro.

10 **Ejemplo 32: N1-(2-(3,4-difluorofenil)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina**



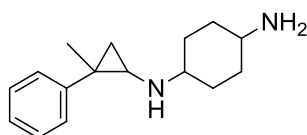
- RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ :** 7,27-7,12 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,14-1,90 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,43 (q, 1 H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 267,21, Este compuesto se obtuvo como una sal hidrocloruro.

Ejemplo 33: N1-(2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



- 20 **RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio $\text{DMSO}-d_6\text{-D}_2\text{O}$) δ :** 7,93-7,83 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (quin, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 281,14, Este compuesto se obtuvo como una sal hidrocloruro.

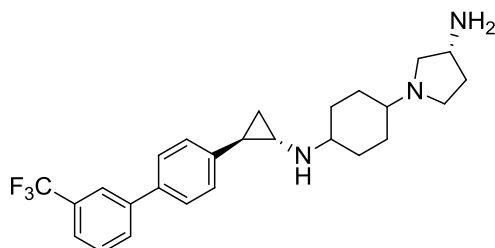
25 **Ejemplo 34: N1-(2-metil-2-fenilciclopropil)-ciclohexano-1,4-diamina**



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,40-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,54-2,28 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 5H),

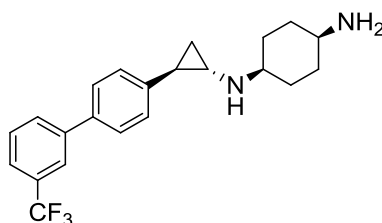
1,67 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 1H); **Masa (M+H):** 245,22, Este compuesto se obtuvo como una sal hidrocloreto.

Ejemplo 35: (R)-1-(4-(((*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)-ciclohexil)pirrolidin-3-amina



RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,2 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4,2 (sa, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2 H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 3H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); **Masa (M+H):** 444,3, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

Ejemplo 36: (*Cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3'-(trifluoro-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1:

Se agregó ácido L (+) mandélico (2,7 g, 18,05 mmol) se a una solución de (*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (amina libre derivada del Intermedio AH, 5 g, 18,05 mmol) en EtOH/ H_2O 1:9 (25 vols) y se sometió a reflujo durante 2 h. Después de la formación de una solución clara, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la TA (16 h). El sólido que precipitó, se separó mediante filtración, se recuperó en agua (100 ml), se basificó con una solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y se evaporaron para dar como resultado (1*S*,2*R*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (1,3 g) como un sólido amarillo claro.

Etapla 2:

Se agregaron 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (999 mg, 4,69 mmol), ácido acético (280 mg, 4,69 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (1,78 g, 8,44 mmol) a una solución de (1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (1,3 g, 4,69 mmol) en DCE (10 ml) a 0 grados C y se agitó a TA durante 3 h. Después de completar la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo crudo se recuperó en agua (25 ml), se lavó con NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se evaporaron.

Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando SiO₂ al eluir con EtOAc: éter de petróleo (3:7). Primero, el ((*cis*)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo menor polar (460 mg) se aisló seguido por el ((*trans*)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)-ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo más polar (490 mg).

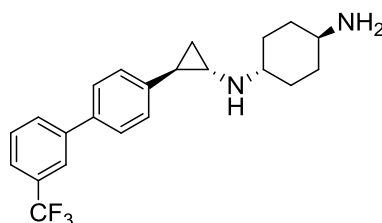
Etapla 3:

20

Se agregó HCl en 1,4-dioxano (5 ml) a una solución de ((*cis*)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (440 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) a 15 grados C y se agitó a TA durante 16 h. Después de haberlo completado, el disolvente se evaporó. El residuo se trituyó con Et₂O, se separó mediante filtración y se secó para dar como resultado (*cis*)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como sal hidrocioruro (320 mg), un sólido blancuzco.

RMN de ¹H (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8Hz, 4H), 7,32 (d, *J* = 8Hz, 2H), 3,38 (sa, 1H), 3,27 (sa, 1H), 3,06 (sa, 1H), 2,60 (sa, 1H), 2,0-1,73 (m, 8H), 1,62 (sa, 1H), 1,44-1,35 (m, 1H); **Masa (M+H):** 375,23; [α]_D^{25,1}: +53,93 °(C = 0,53% en DMSO).

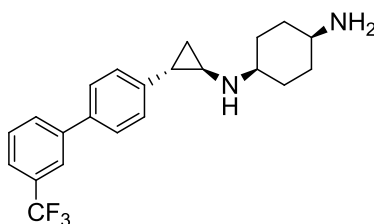
Ejemplo 37: (Trans)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-ciclohexano-1,4-diamina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 36, lo que llevó al intermedio ((*trans*)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino) ciclohexil)carbamato de Boc *terc*-butilo como un
 5 segundo producto en la etapa de alquilación reductora y, finalmente, dando como resultado 328 mg del compuesto base como una sal hidrocloreto, un sólido café pálido.

RMN de ^1H (400 MHz, Intercambio DMSO- d_6 - D_2O) δ : 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8Hz, 4H), 7,32 (d, J = 8Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 375,25; $[\alpha]_{\text{D}}^{25,5}$: +52,83 grados (C = 0,53% en DMSO).

Ejemplo 38: (Cis)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina
 15



Etapa 1:

20

Se agregó ácido D(-) mandélico (2,7 g, 18,05 mmol) a una solución de (*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (amina libre derivada del Intermedio AH, 5 g, 18,05 mmol) en EtOH/ H_2O 1: 9 (25 vol) y se sometió a reflujo durante 2 h. Después de la formación de una solución clara, la mezcla de reacción se dejó enfriar
 25 hasta la TA (16 h). El sólido precipitado se separó mediante filtración, se recuperó en agua (100 ml), se basificó con una solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y se evaporaron, para dar como resultado (1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (900 mg) como un sólido amarillo claro.
 30

Etapla 2:

Se agregaron 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (692 mg, 3,2 mmol), ácido acético (194 mg, 3,2 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (1,2 g, 5,76 mmol) a una solución de (1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (900 mg, 3,2 mmol) en DCE (10 ml) a 0 grados C y se agitaron a TA por 3 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se recuperó en agua (25 ml), se lavó con NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron.

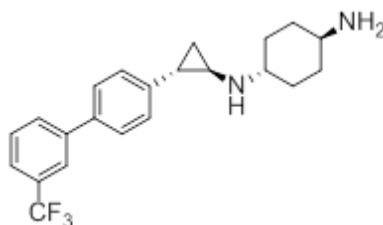
Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando SiO₂ al eluir con EtOAc: éter de petróleo (3: 7). Primero, el isómero menos polar *terc*-butil ((*cis*)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato (390 mg) se aisló seguido del isómero más polar *terc*-butil ((*trans*)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato (480 mg).

Etapla 3:

Se agregó HCl en dioxano (4 ml) a una solución de ((*cis*)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino) ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (380 mg, 0,801 mmol) en 1, 4 dioxano (8 ml) a 15 grados C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se trituroó con Et₂O, se separó mediante filtración y se secó para dar como resultado (*cis*)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclo-hexano-1,4-diamina como una sal de hidrocioruro (280 mg), como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O Intercambio) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8Hz, 4H), 7,33 (d, *J* = 8Hz, 2H), 3,39 (sa, 1H), 3,28 (sa, 1H), 3,05 (sa, 1H), 2,60 (sa, 1H), 2,0-1,75 (m, 8H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H); **Masa (M+H):** 375,28; [α]_D^{28,1}: (65,31° C = 0,53% en DMSO).

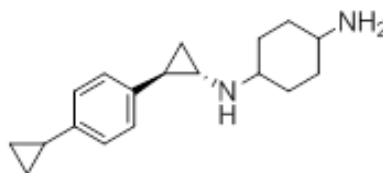
Ejemplo 39: (Trans)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluoro metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 38 que lleva al intermedio ((*trans*)-4-(((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de Boc *terc*-butilo como un
 5 segundo producto en la etapa de alquilación reductora y finalmente dando como resultado 350 mg del compuesto base como una sal de hidrocloruro, un sólido marrón pálido.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 - D_2O Intercambio) δ : 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8Hz, 4H), 7,32 (d, J = 8Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 375,24; $[\alpha]_{\text{D}}^{25,8}$: -48,30° (C = 0,52 % en DMSO).

Ejemplo 40: N1-((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1:

Se desgasificó una solución de ((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio AT, 400 mg, 0,78 mmol), ácido ciclopropil borónico (81 mg, 0,94 mmol) y K_2CO_3 (322 mg, 2,34 mmol) en ACN/ H_2O 4:1 (8 ml) durante 30 min. Se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45 mg, 0,039 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se
 25 secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) utilizando EtOAc: éter de petróleo (3:7) para dar como resultado (4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil) carbamato de *terc*-butilo (160 mg) como un sólido blanco.

Etapa 2:

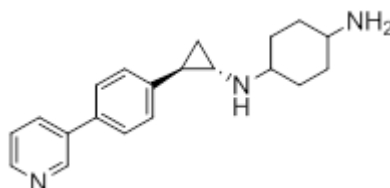
Se agregó HCl en dioxano (1 ml) a una solución de (4-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,33 mmol) en dioxano (3 ml) a 10 grados C y se agitó a TA por 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El sólido se trituroó con Et₂O, se separó mediante filtración y se secó para dar como resultado N1-((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como una sal de hidrocloreuro (60 mg), como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ: 9,50-9,43 (m, 2H), 8,03 (sa, 3H), 7,02-6,98 (m, 4H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,43 (sa, 1H), 2,17 (sa, 1H), 2,02-1,75 (m, 6H), 1,58-1,20 (m, 5H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H) ; **Masa (M+H):** 271,24

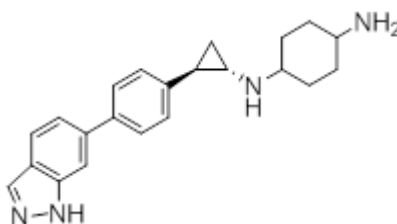
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales descritos en la Sección de Descripción de ruta sintética general y, en particular, siguiendo el método descrito en el ejemplo 40 y utilizando los intermedios respectivos o reactivos comercialmente disponibles.

Ejemplo 41: N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ: 9,82-9,69 (m, 2H), 9,16 (m, J = 12,8 Hz, 1H), 8,78 (sa, 1H), 8,68-8,63 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 3H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 3,28-3,08 (m, 2H), 2,99 (sa, 1H), 2,67 (sa, 1H), 2,20 (sa, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 5H), 1,44-1,36 (m, 2H); **Masa (M+H):** 308,2. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro.

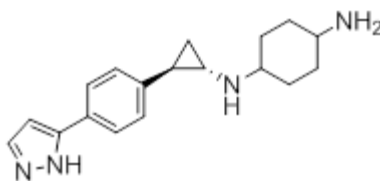
Ejemplo 42: N1-((*trans*)-2-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O Intercambio) δ: 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8Hz, 2H),

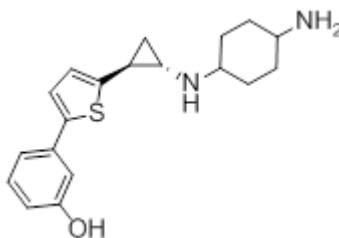
3,42 (sa, 1H), 3,36-3,20 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90 (sa, 2H), 1,81 (sa, 2H), 1,63-1,35 (m, 4H); **Masa (M+H):** 347,2, Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreto.

5 **Ejemplo 43: N1-((*trans*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina**



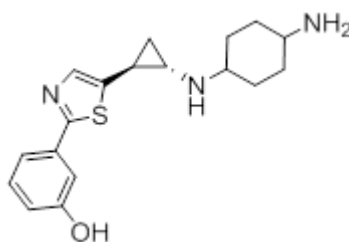
10 **RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ:** 8,24-8,15 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,6Hz, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 4H), 1,80-1,48 (m, 4H); **Masa (M+H):** 297,32, Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreto.

15 **Ejemplo 44: 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil) amino)ciclopropil)tiofen-2-il)fenol**



20 **RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ:** 7,32-7,21 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,6Hz, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 3H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,61-1,42 (m, 5H); **Masa (M+H):** 329,13, Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreto.

Ejemplo 45: 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenol

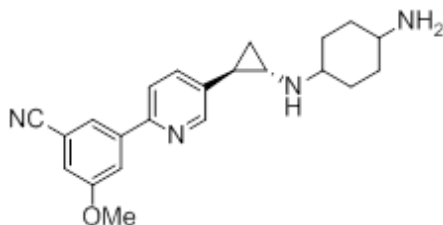


25

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ: 9,79 (sa, 1H), 9,70 (sa, 1H), 8,10 (sa, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,40-3,19 (m, 2H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,85 (sa, 1H),

2,22-2,19 (m, 1H), 2,08-1,62 (m, 5H), 1,58-1,38 (m, 3H) ; **Masa (M+H):** 330,2, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

Ejemplo 46: 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-5-methoxibenzonitrilo



Etapas 1:

Se agregó AcOH (12,9 mg, 0,215 mmol) a una solución de 3-(5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo (Intermedio BT, 65 mg, 0,245 mmol) y 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (45,9 mg, 0,215 mmol) en DCE (2 ml) y se agitó a TA durante 15 min., después se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (82 mg, 0,387 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 5 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo crudo se recuperó en agua (10 ml), se basificó con NaHCO₃ (10 ml), y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar como resultado *terc*-butil (4-(((*trans*)-2-(6-(3-ciano-5-metoxifenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil) carbamato (110 mg). El producto crudo se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2:

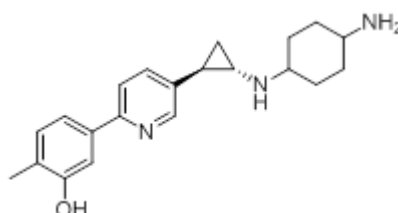
Se agregó HCl en dioxano (1 ml) a una solución de 4-(((*trans*)-2-(6-(3-ciano-5-metoxifenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 0,238 mmol) en dioxano (2 ml) a 10 grados C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se trituroó con Et₂O, separa mediante filtración y se secó para dar como resultado 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin -2-il)-5-metoxibenzonitrilo como una sal de hidrocloreto (20 mg), un sólido naranja.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,78-1,27 (m, 6H); **Masa (M+H):** 363,30,

El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con los métodos generales descritos en la Sección de Descripción de ruta sintética general y, en particular, siguiendo el método descrito en ejemplo 46 y utilizando los intermedios respectivos.

5

Ejemplo 47: 5-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-2-metilfenol

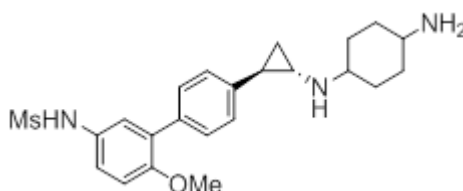


10

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,74 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 5H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 338,32, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

15

Ejemplo 48: N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil) amino)ciclopropil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metano sulfonamida

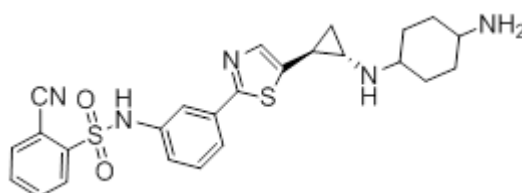


20

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,45 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,27-7,19 (m, 4H), 7,10-7,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 6H); **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 430,22, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

25

Ejemplo 49: N-(3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil) amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-cianobencenosulfonamida



Etapas 1:

Se desgasificó una solución de ((*trans*)-2-(2-bromo tiazol-5-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclo hexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio BQ, 1,25 g, 2,42 mmol), ácido 3-amino fenil borónico (364 mg, 2,66 mmol) y K₂CO₃ (1 g, 7,26 mmol) en ACN- H₂O (4:1) (12 ml) durante 30 minutos. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (27,9 mg, 0,024 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) utilizando EtOAc: éter de petróleo (3:7) para dar como resultado ((*trans*)-2-(2-(3-aminofenil)tiazol-5-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (950 mg) como un líquido gomoso amarillo.

Etapas 2:

Se agregó cloruro de 2-cianobenceno-1-sulfonilo (361 mg, 1,799 mmol) a una solución de ((*trans*)-2-(2-(3-aminofenil)tiazol-5-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxi carbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (950 mg, 1,799 mmol) en piridina (5 ml) a 0 grados C y se agitó a TA durante 5 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El crudo se purificó por HPLC preparativa para dar como resultado (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(2-(3-(2-ciano fenilsulfonamido)fenil)tiazol-5-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (240 mg) como un sólido blanco.

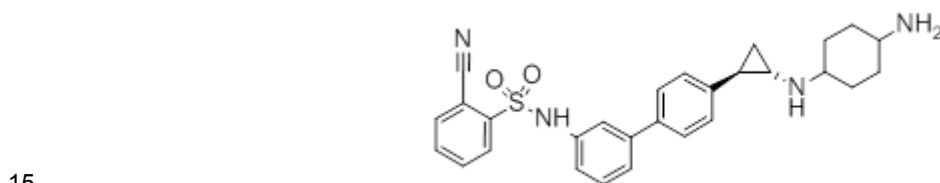
Etapas 3:

Se agregó HCl en dioxano (1,2 ml) a una solución de (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(2-(3-(2-cianofenilsulfonamido)fenil)tiazol-5-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (240 mg, 0,34 mmol) en dioxano (2,4 ml) a 10grados C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O, se separó mediante filtración y se secó para dar como resultado N-(3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-cianobencenosulfonamida como una sal de hidrocloreuro (110 mg), un sólido café claro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ : 11,11 (s, 1H), 9,81-9,71 (m, 2H), 8,24-8,08 (sa, 2H), 8,08 (dd, $J = 7,6$ y $4,8$ Hz, 2H), 7,93 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H). 7,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J =$
 5 8 Hz, 1H), 3,4-3,18 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1-1,8 (m, 4H), 1,75 (brd, 2H), 1,42 (m, 3H); **Masa (M+H):** 494,1,

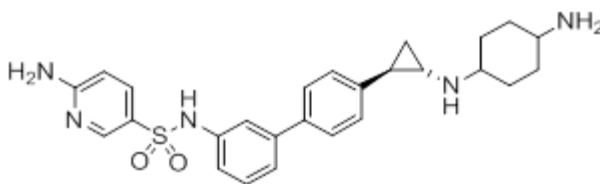
El siguiente compuesto se sintetiza de acuerdo con los métodos generales descritos en la Sección de Descripción de ruta sintética general y, en particular, siguiendo el
 10 método descrito en ejemplo 49 y utilizando los intermedios respectivos o reactivos comercialmente disponibles.

Ejemplo 50: N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-cianobencenosulfonamida



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 - D_2O Intercambio) δ : 8,11 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,06 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,93 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,83 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,72-7,60 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 3,39 (sa, 1H),
 20 = 8Hz, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 3,39 (sa, 1H), 3,35-3,18 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,15 (sa, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88 (sa, 2H), 1,80 (sa, 2H), 1,62-1,35 (m, 4H); **Masa (M+H):** 487,27, Este compuesto se obtuvo como sal hidroc্লورو.

25 **Ejemplo 51: 6-amino-N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclo hexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridina-3-sulfonamida**



Etapas 1:

30

Se agregó cloruro de 6-nitropiridina-3-sulfonilo (223 mg, 1 mmol) a una solución de ((*trans*)-2-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((terc-

butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio BR, 500 mg, 0,95 mmol) en piridina (10 ml) a 0 grados C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre *anhidro* Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para dar como resultado (4-((*terc*-butoxicarbonil amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(3'-(6-nitropiridina-3-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (580 mg). El producto crudo se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 2:

Se agregó cloruro de amonio (217 mg, 4,1 mmol) a una solución de (4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(3'-(6-nitropiridina-3-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (580 mg, 0,82 mmol) en EtOH (12 ml) seguido de polvo de hierro (229 mg, 4,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 4 h. Después de completar, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el filtrado se concentró y el residuo se recuperó en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado *terc*-butil ((*trans*)-2-(3'-(6-aminopiridina-3-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato (190 mg) como un sólido blancuzco.

25 Etapa 3:

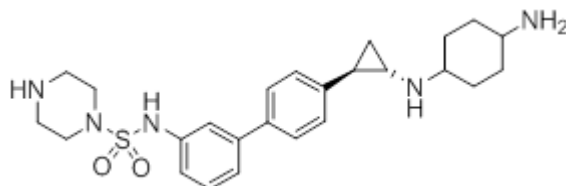
Se agregó HCl en dioxano (1 ml) gota a gota a una solución de ((*trans*)-2-(3'-(6-aminopiridina-3-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (90 mg, 0,13 mmol) en dioxano (2 ml) a 10 grados C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se trituroó con Et₂O, se separó mediante filtración y se secó para dar como resultado 6-amino-N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil) - [1,1'-bifenil]-3-il)piridina-3-sulfonamida como una sal hidrocioruro (60 mg) como un sólido blancuzco.

35

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O Intercambio) δ: 8,24 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 8Hz, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,54-

2,46 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,59-1,36 (m, 6H); **Masa (M+H):** 478,06.

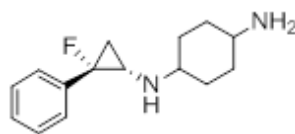
Ejemplo 52: N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil) amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 51 utilizando 4-(clorosulfonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo en la Etapa 1 y omitiendo la Etapa 2. La desprotección final (eliminación Boc, Etapa 3) dio como resultado 80 mg del compuesto base como una sal de hidrocloreto, como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 - D_2O Intercambio) δ : 7,57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3,37 (sa, 4H), 3,36-3,20 (m, 2H), 3,37 (sa, 4H), 3,11 (sa, 3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,90 (sa, 2H), 1,81 (sa, 2H), 1,63-1,35 (m, 4H); **Masa (M+H):** 470,33.

Ejemplo 53: N1-((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclo propilciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1:

Se agregó 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (493 mg, 2,31 mmol) a una solución de (*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropanamina (Intermedio BJ, 350 mg, 2,31 mmol) en DCE (7 ml). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y después se enfrió a 0 grados C. Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (978 mg, 4,62 mmol) y la agitación se continuó a TA durante 15 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM (2x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 . El filtrado se empleó en la siguiente etapa sin evaporación.

Se agregó HCl en dioxano (1,6 ml) en la solución de 4-(((trans)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo en DCM (3,2 ml) y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, y el residuo crudo se trituró con éter dietílico (10 ml) y hexano (10 ml) para dar como resultado N1-
 5 (((trans)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como sal hidrocloreto (300 mg) como un sólido amarillo.

Etapas 2:

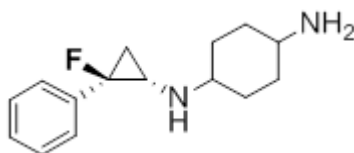
10 Se agregó una solución de NaOH 2 N (5,8 ml) y (Boc)₂O (0,54 ml, 2,26 mmol) a una solución de N1-(((trans)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (290 mg, 0,906 mmol) en 1,4 dioxano (10 vols) a 10 grados C y se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml),
 15 salmuera (10 ml), se secaron sobre *anhidro* Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El crudo se purificó por HPLC preparativa para dar como resultado 4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (((trans)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (140 mg) como un sólido blanco.

Etapas 3:

Se agregó HCl en dioxano (0,7 ml) a una solución de 4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (((trans)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (140 mg, 0,312 mmol) en dioxano (1,4 ml) a 0 grados C y se agitó a TA durante
 25 6 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (5 ml) seguido de n-pentano (5 ml) para obtener N1-(((trans)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como una sal hidrocloreto (80 mg), como un sólido blancuzco.

30 **RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ:** 7,49 (s, 2H), 7,42 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 3H), 1,68-1,45 (m, 3H), **Masa (M+H):** 249,17.

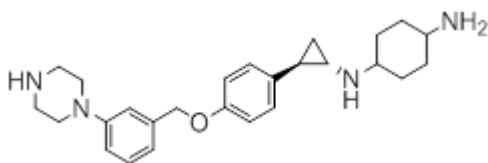
Ejemplo 54: N1-(((cis)-2-fluoro-2-fenilciclo propil)ciclohexano-1,4-diamina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 53 a partir de (cis)-2-fluoro-2-fenilciclopropanamina (Intermedio BI), dando como resultado 80 mg como una sal de hidrocloreto, un sólido blancuzco.

- 5 **RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ :** 7,79 (s, 2H), 7,62 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,4-3,18 (m, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,28-2,08 (m, 3H), 2,02-1,81 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 3H), **Masa ($\text{M}+\text{H}$):** 249,17.

- Ejemplo 55: N1-((trans)-2-(4-((3-(piperazin-1-il) bencil)oxi)fenil)ciclopropil) ciclohexano-1,4-diamina**
10



Etapas 1:

- 15 Se agregó K_2CO_3 (1,1 g, 8,0 mmol) a una solución de ((trans)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio BL, 1 g, 4,0 mmol) y 1-bromo-3-(bromometil)benceno (997 mg, 4,0 mmol) en DMF (10 ml) a 0 grados C y se agitó a TA durante 18 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en hielo agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos
20 combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre *anhidro* Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) utilizando EtOAc: éter de petróleo (2:8) para dar como resultado ((trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil) carbamato de *terc*-butilo (1,2 g) como un sólido blancuzco.

25

Etapas 2:

- Se agregó HCl en dioxano (10 ml) gota a gota a una solución de ((trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 2,8 mmol) en
30 dioxano (5 ml) a 15 grados C y se agitó a TA durante 2 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se recuperó en agua (15 ml), se basificó con NaHCO_3 solución (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar como resultado (trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropanamina (800 mg). El crudo se empleó en la siguiente
35

etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

5 Se agregó ácido acético (0,17 ml, 2,515 mmol) a una solución de (*trans*)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropanamina (800 mg, 2,51 mmol) y 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (537 mg, 2,515 mmol) en DCE (20 ml). A 0 grados C, se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (960 mg, 4,52 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa, seguido de agua (10 ml), salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) utilizando EtOAc: éter de petróleo (6:4) para dar como resultado 4-(((*trans*)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg).

15

Etapa 4:

Se agregó NaOH (310 mg, 7,76 mmol) a una solución de 4-(((*trans*)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano/agua (4:1) a 10 grados C. Posteriormente, se agregó Boc₂O (830 mg, 3,88 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en hielo agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) utilizando EtOAc: éter de petróleo (3:7) para dar como resultado ((*trans*)-2-(4-((3-bromobencil)oxi) fenil)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo (600 mg).

25

Etapa 5:

30

Se agregó NaO^tBu (141 mg, 1,46 mmol) a una solución de ((*trans*)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 0,975 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (363 mg, 1,95 mmol) en dioxano (15 ml) a TA que después se desgasificó con argón durante 15 min. Se agregó Pd₂(dba)₃ (44,6 mg, 0,0487 mmol) seguido de Xantfos (169 mg, 0,292 mmol), y la desgasificación se repitió durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 18 h. Después de completar, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se recuperó en

35

agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (albúmina neutra) utilizando EtOAc: éter de petróleo (2:8) para dar como resultado 4-(3-((4-((*trans*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)ciclopropil)fenoxi)metil)fenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (260 mg) como un sólido blanco.

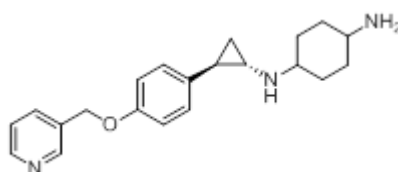
Etapa 6:

Se agregó HCl en dioxano (3 ml) a una solución de 4-(3-((4-((*trans*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)ciclopropil)fenoxi)metil)fenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,208 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a 10 grados C y se agitó a TA durante 6 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con EtOAc (4 ml), seguido de n-hexano (2 ml) para dar como resultado N1-((*trans*)-2-(4-((3-(piperazin-1-il)bencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como sal hidrocloreto (80 mg), un sólido amarillo pálido.

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 7,40 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18-7,07 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 8Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,6-3,3 (m, 9H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 3H), 1,62-1,33 (m, 4H); **Masa (M+H):** 421,28.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales descritos en la Sección de Descripción de ruta sintética general y, en particular, siguiendo el método descrito en ejemplo 55, omitiendo las Etapas 4 y 5, y utilizando los intermedios respectivos o los reactivos comercialmente disponible.

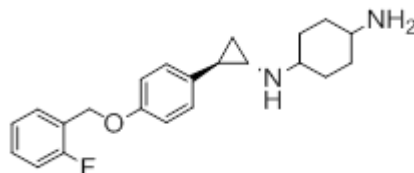
Ejemplo 56: N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-ilmetoxi) fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O Intercambio) δ: 8,79 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,42-3,17 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H),

2,22-2,10 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,72 (m, 3H), 1,55-1,38 (m, 3H), 1,37-1,25 (m, 1H); **Masa (M+H):** 338,19, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

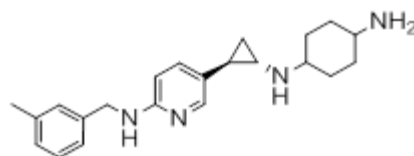
Ejemplo 57: N1-((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi) fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO d_6) δ : 9,55 (brd, 2H), 8,1 (sa, 3H), 7,58 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,1 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,45 (sa, 1H), 2,15 (sa, 1H), 2,05-1,7 (m, 5H), 1,6-1,3 (m, 3H), 1,25 (d, 1H);

Masa (M+H): 355,25, Este compuesto se obtuvo como sal hidrocloreto.

Ejemplo 58: N1-((trans)-2-(6-((3-metilbencil) amino)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Etapas 1:

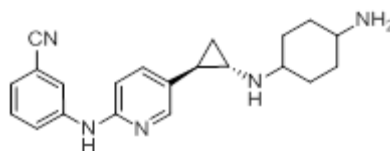
Se desgasificó una solución de ((trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino) ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio BP, 300 mg, 0,58 mmol), *m*-tolilmetanamina (78 mg, 0,64 mmol), *tert*-butóxido de sodio (83 mg, 0,87 mmol) y BINAP (108 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) durante 10 min. Se agregaron tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (26 mg, 0,029 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 grados C durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) utilizando EtOAc: éter de petróleo (3: 7) para dar como resultado (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((trans)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg) como un sólido blanco.

Etapas 2:

Se agregó HCl en 1,4-dioxano (1 ml) a una solución de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) ((*trans*)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil) carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,181 mmol) en dioxano (2 ml) a 10°C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo sólido se trituroó con Et₂O y hexano para dar como resultado N1-((*trans*)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil) ciclohexano-1,4-diamina como sal hidrocioruro (60 mg), un sólido café.

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 7,68 (d, *J* = 9,6Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 9,4Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,64-1,39 (m, 4H); **Masa (M+H):** 351,41.

Ejemplo 59: 3-((5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil) amino)ciclopropil)piridin-2-il) amino)benzonitrilo



Etapas 1:

Se desgasificó una solución de (*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (Intermedio M, 250 mg, 0,798 mmol), 3-aminobenzonitrilo (113 mg, 0,957 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (115 mg, 1,197 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) durante 30 min., después se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (36 mg, 0,039 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantfos) (138 mg, 0,238 mmol) y la reacción se calentó durante 1 h a 80 grados C. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se recuperó en agua - hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) utilizando EtOAc: éter de petróleo (2:8) para dar *terc*-butil ((*trans*)-2-(6-((3-cianofenil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato (100 mg) como un sólido amarillo.

Etapas 2:

Se agregó HCl en 1, 4 dioxano (1 ml) a una solución de ((*trans*)-2-(6-((3-

cianofenil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,285 mmol) en 1, 4-dioxano (1 ml) a 0 grados C y se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (5 ml) seguido por n-pentano (5 ml) para dar 3-((5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)amino)-benzonitrilo como sal hidrocloreto (80 mg), como un sólido amarillo pálido.

Etapas 3:

Se agregó AcOH (11,46 mg, 0,191 mmol) a una solución de 3-((5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)amino)benzonitrilo (55 mg, 0,191 mmol) y 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (40,68 mg, 0,191 mmol) en DCE (1 ml) y se agitó a TA durante 15 min., después se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (72,8 mg, 0,343 mmol) a 0 grados C y se agitó a TA durante 5 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo crudo se recuperó en agua (10 ml), basificó con NaHCO₃ (10 ml), y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se evaporaron para dar como resultado 4-(((*trans*)-2-(6-((3-cianofenil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)-amino)ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo (75 mg) como un aceite amarillo claro. El producto crudo se empleó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Etapas 4:

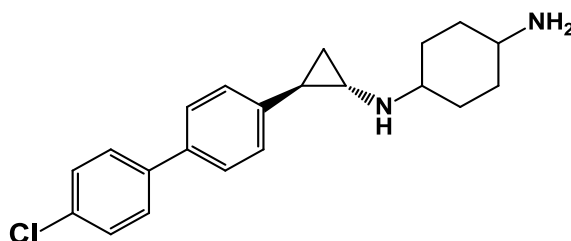
Se agregó HCl en 1,4-dioxano (1 ml) a una solución de 4-(((*trans*)-2-(6-((3-cianofenil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (75 mg, 0,167 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a 10 grados C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El sólido se trituró con Et₂O y se secó para dar como resultado el producto crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado 3-((5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)-amino)ciclopropil)piridin-2-il)amino)benzonitrilo como sal hidrocloreto (28 mg), un sólido pegajoso blancuzco.

RMN de ¹H (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 3,45-3,17 (m, 2H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,70 (m, 3H), 1,55-1,32 (m, 4H); **Masa (M+H):** 348,20.

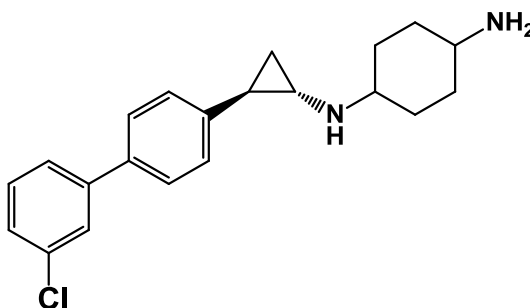
Los siguientes compuestos pueden sintetizarse siguiendo los métodos generales

descritos en la Sección de Descripción de ruta sintética general, incluyendo las metodologías descritas en los Esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 y los ejemplos anteriores.

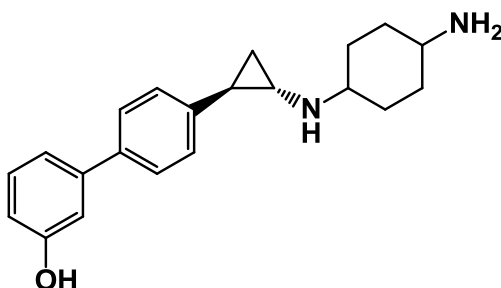
- 5 **Ejemplo 60:** N1-((trans)-2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



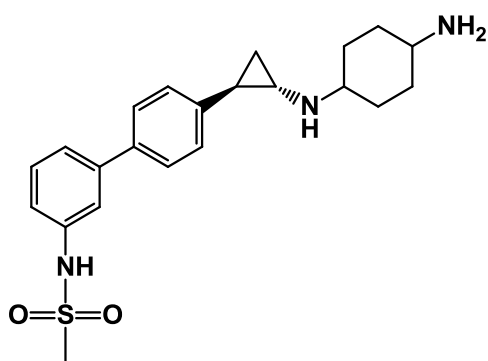
- 10 **Ejemplo 61:** N1-((trans)-2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



- 15 **Ejemplo 62:** 4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)-amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol

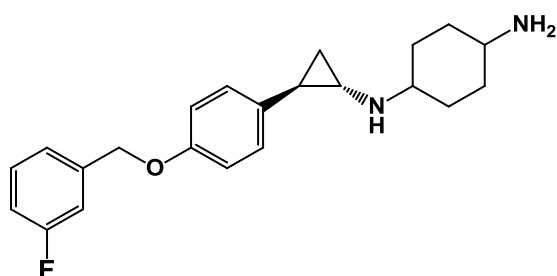


- 20 **Ejemplo 63:** N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)-amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida



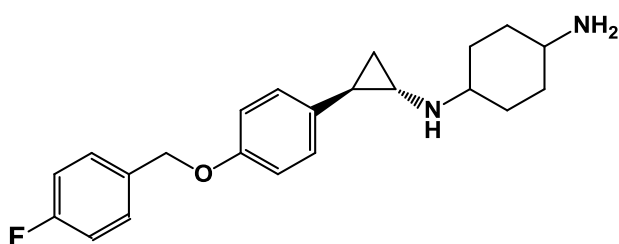
Ejemplo 64: N1-((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)-oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

5



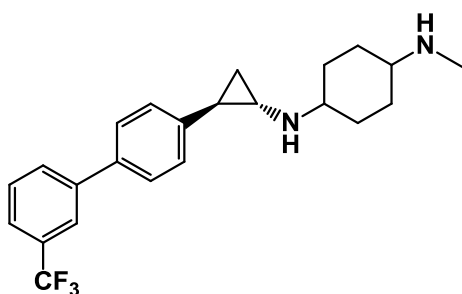
Ejemplo 65: N1-((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)-oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

10



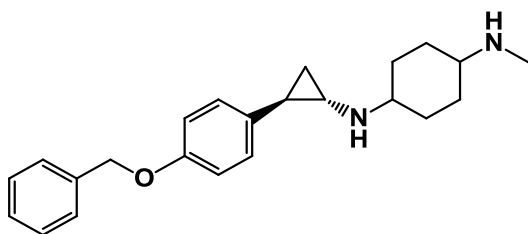
Ejemplo 66: N1-metil-N4-((trans)-2-(3'-(trifluoro-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

15

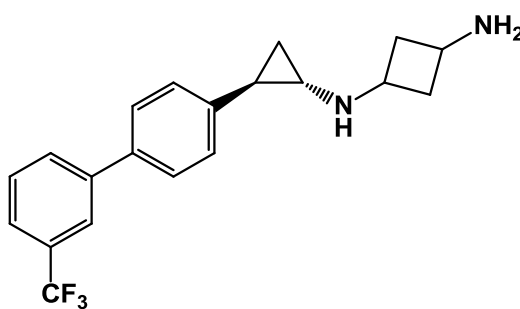


Ejemplo 67: N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)-ciclopropil)-N4-metilciclohexano-

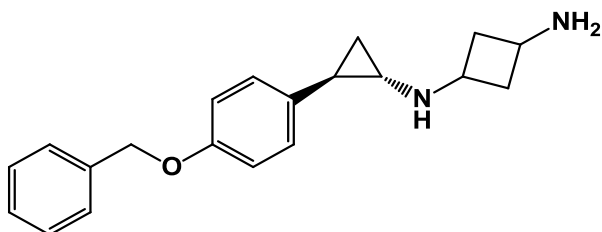
1,4-diamina



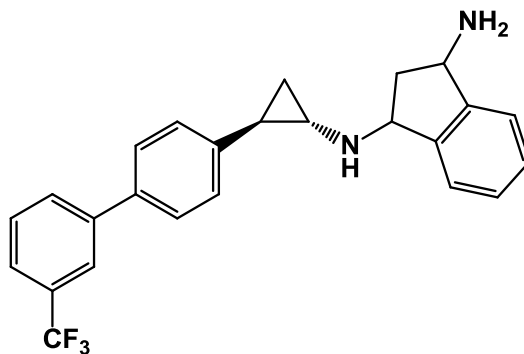
Ejemplo 68: N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina



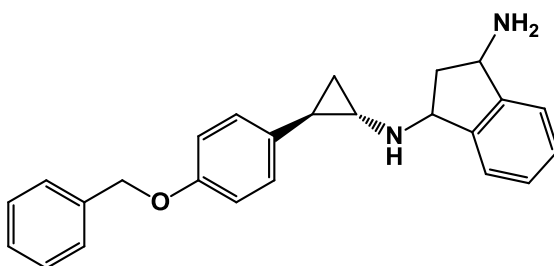
Ejemplo 69: N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)-fenil)ciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina



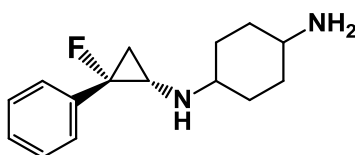
Ejemplo 70: N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina



Ejemplo 71: N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)-fenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina

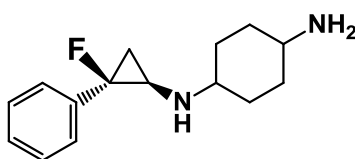


Ejemplo 72: N1-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenilciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina



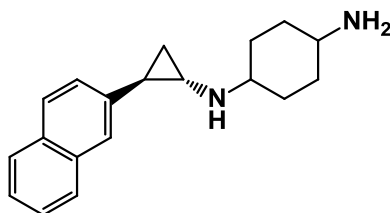
5

Ejemplo 73: N1-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenilciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina

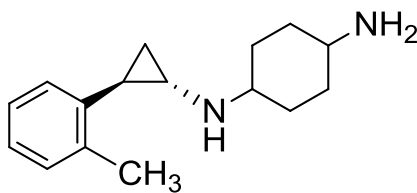


Ejemplo 74: N1-((trans)-2-(naftalen-2-il)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina

10

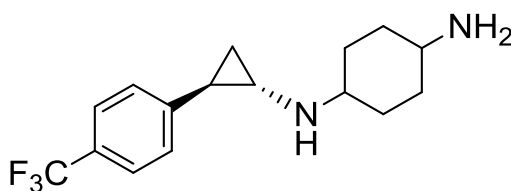


Ejemplo 75: N1-((trans)-2-(o-tolil)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina



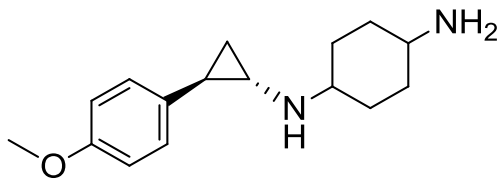
15

Ejemplo 76: N1-((trans)-2-(4-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

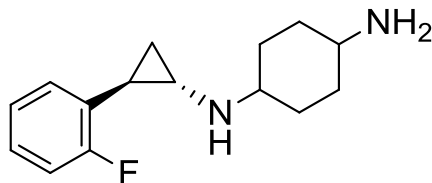


20

Ejemplo 77: N1-((trans)-2-(4-metoxifenil)-ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

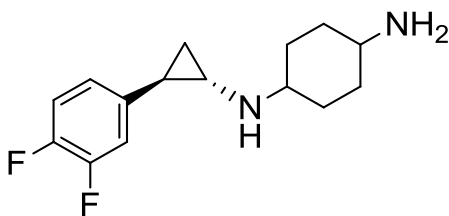


5 Ejemplo 78: N1-((trans)-2-(2-fluorofenil)-ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

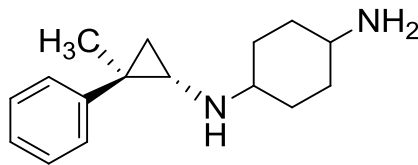


Ejemplo 79: N1-((trans)-2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

10

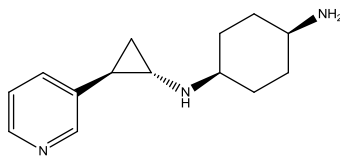


Ejemplo 80: N1-((trans)-2-metil-2-fenilciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina



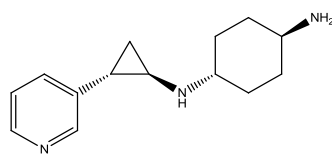
15

Ejemplo 81: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



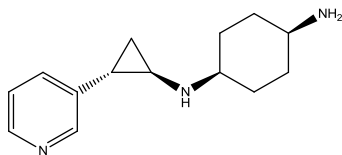
20

Ejemplo 82: (trans)-N1-((1R,2S)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



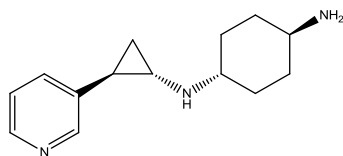
Ejemplo 83: *(cis)*-N1-((1*R*,2*S*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

5



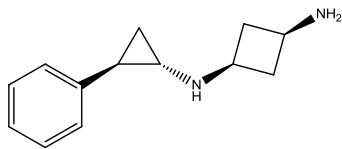
Ejemplo 84: *(trans)*-N1-((1*S*,2*R*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

10



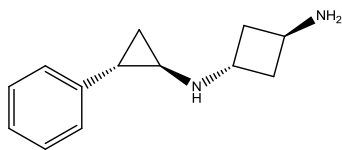
Ejemplo 85: *(cis)*-N1-((1*S*,2*R*)-2-fenilciclo-propil)ciclobutano-1,3-diamina

15



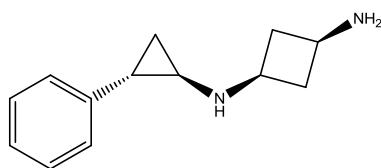
Ejemplo 86: *(trans)*-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclo-propil)ciclobutano-1,3-diamina

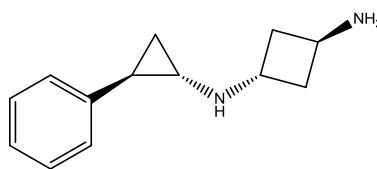
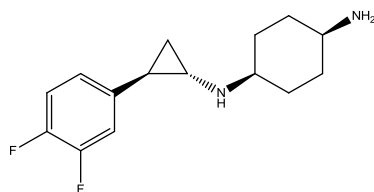
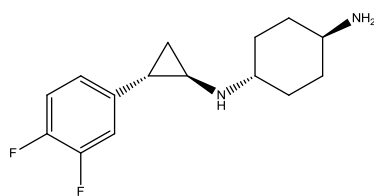
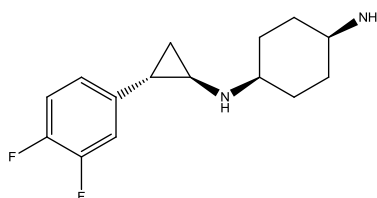
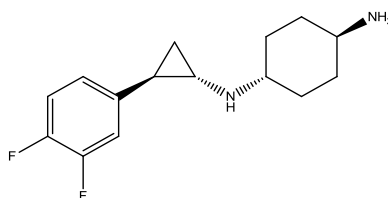
20



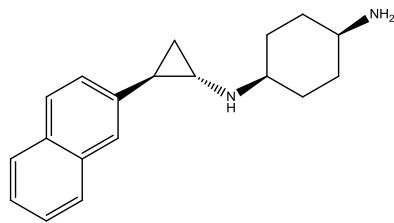
Ejemplo 87: *(cis)*-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclo-propil)ciclobutano-1,3-diamina

25



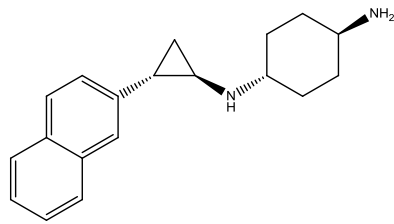
Ejemplo 88: (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-fenilciclo-propil)ciclobutano-1,3-diamina**5 Ejemplo 89: (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3,4-difluoro-fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina****10 Ejemplo 90: (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluoro-fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina****15 Ejemplo 91: (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluoro-fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina****20 Ejemplo 92: (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3,4-difluoro-fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina**

Ejemplo 93: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(naftalen-2-il)-ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



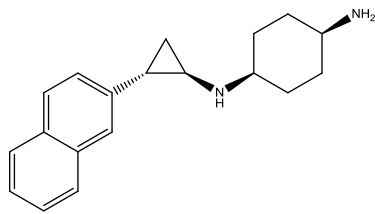
5

Ejemplo 94: (trans)-N1-((1R,2S)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



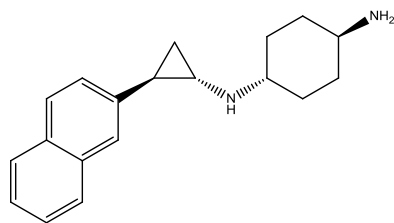
10

Ejemplo 95: (cis)-N1-((1R,2S)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



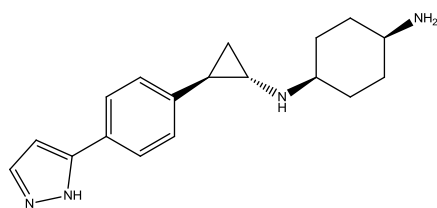
15

Ejemplo 96: (trans)-N1-((1S,2R)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

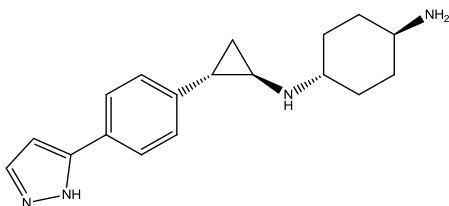


Ejemplo 97: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

20

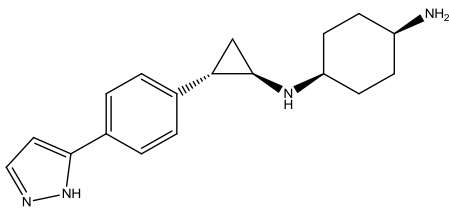


Ejemplo 98: *(trans)*-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



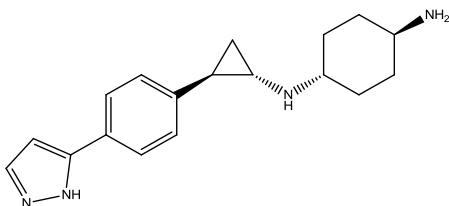
5

Ejemplo 99: *(cis)*-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



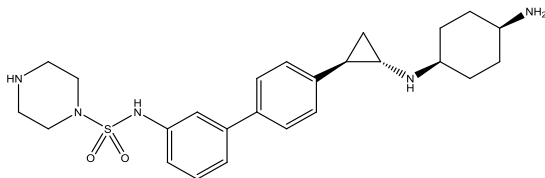
10

Ejemplo 100: *(trans)*-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

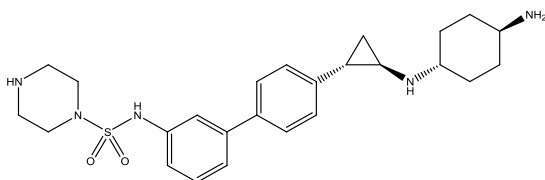


15

Ejemplo 101: N-(4'-((1*R*,2*S*)-2-(((*cis*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida



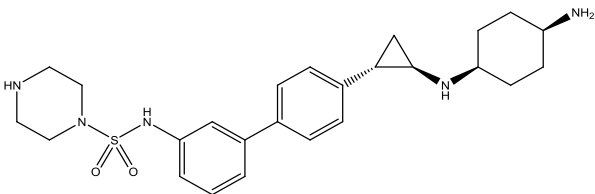
Ejemplo 102: N-(4'-((1*S*,2*R*)-2-(((*trans*)-4-amino-ciclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida



20

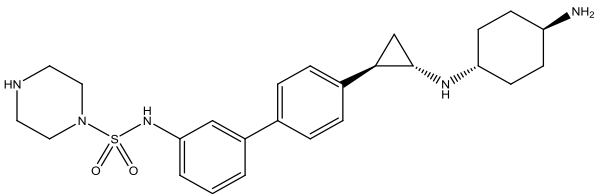
Ejemplo 103: N-(4'-((1*S*,2*R*)-2-(((*cis*)-4-aminociclo-hexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-piperazina-1-sulfonamida

5



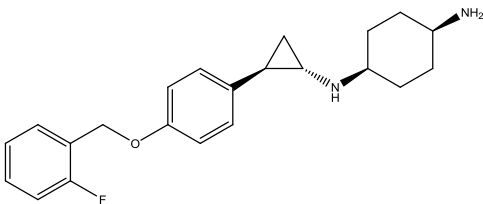
Ejemplo 104: N-(4'-((1*R*,2*S*)-2-(((*trans*)-4-amino-ciclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-piperazina-1-sulfonamida

10



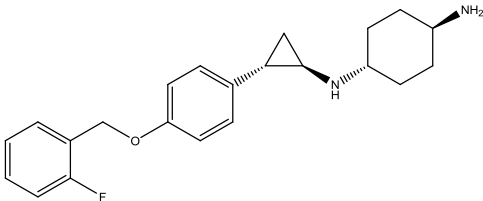
Ejemplo 105: (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-((2-fluoro-bencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

15

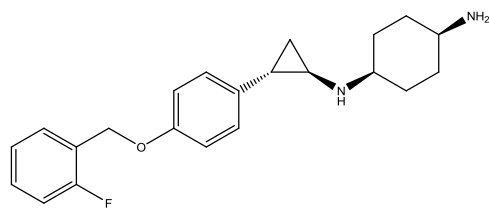


Ejemplo 106: (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-((2-fluoro-bencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

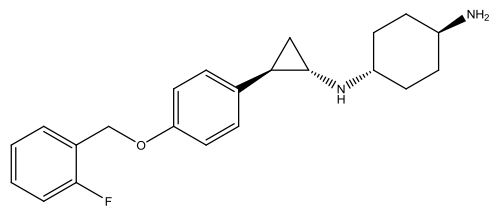
20



Ejemplo 107: (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-((2-fluoro-bencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ejemplo 108: **(trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina**



Ensayos Biológicos

Ejemplo 109: Ensayos Biológicos - Inhibición de LSD1

Los compuestos de la invención pueden analizarse para determinar su capacidad para inhibir la LSD1. La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir LSD1 puede analizarse del siguiente modo. La proteína LSD1 recombinante humana se adquirió de BPS Bioscience Inc. (número de referencia en el catálogo 50100: LSD1 recombinante humano, N° de acceso en GenBank NM_015013, aminoácidos 158-extremo con marcador GST en N-terminal, PM: 103 kDa). A fin de supervisar la actividad enzimática de la LSD1 y/o su velocidad de inhibición por el o los inhibidores de interés, el H3-K4 péptido di-metilado (Anaspec) se seleccionó como sustrato. La actividad desmetilasa, se estimó en condiciones aeróbicas midiendo la liberación de H₂O₂ producida durante el procedimiento catalítico, utilizando el kit de ensayo con peróxido de hidrógeno/peroxidasa Amplex® Red (Invitrogen).

Brevemente, una cantidad fija de LSD1 se incubó en hielo durante 15 minutos, en ausencia y/o en presencia de al menos ocho diluciones en serie por tres del inhibidor respectivo (por ejemplo, de 0 a 75 µM, dependiendo de la fuerza del inhibidor). Tranilcipromina (Biomol International) se empleó como un control para inhibición. Con el experimento, cada concentración del inhibidor se probó en duplicado. Después de salir la enzima que interactúa con el inhibidor, se agregó K_M de H3-K4 péptido dimetilado a cada reacción y el experimento se dejó durante 30 minutos a 37 grados C en oscuridad. Las reacciones enzimáticas se dejaron en tampón de fosfato sódico 50 mM a pH 7,4. Al final de la incubación, el reactivo Amplex® Red y solución

de peroxidasa de rábano (HPR) se agregaron a la reacción de acuerdo con las recomendaciones que se proporcionan por el proveedor (Invitrogen), y se dejaron incubarse durante 5 minutos adicionales a TA en oscuridad. Se usó una solución de H_2O_2 1 μM como control de la eficiencia del kit. La conversión del reactivo Amplex® Red a resorufina debido a la presencia de H_2O_2 en el ensayo, se supervisó mediante fluorescencia (excitación a 540 nm, emisión a 590 nm) utilizando un lector de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se emplearon unidades arbitrarias para medir el nivel de H_2O_2 producido en ausencia y/o en presencia de inhibidor.

Se obtuvo la actividad desmetilasa máxima de LSD1 en ausencia de inhibidor y se corrigió para fluorescencia de fondo en ausencia de LSD1. Se calculó el valor CI_{50} de cada inhibidor con el Programa GraphPad Prism.

La Tabla 1 a continuación muestra los resultados de los estudios de inhibición de LSD1 por una cantidad de los compuestos ejemplares. En la Tabla 2 se ilustran los valores de la CI_{50} para todos los Ejemplos analizados en este ensayo. Se ha observado que Parnato (tranilcipromina; es decir, 2-trans fenilciclopropilamina) tiene un valor de CI_{50} de 35 ± 10 micromolar. Los estudios muestran que los compuestos de la invención presentan una inhibición de LSD1 inesperadamente potente.

20

Ejemplo 110: Ensayos Biológicos – Ensayos de monoamina oxidasa para determinar la selectividad de los compuestos de la invención por LSD1

Las proteínas monoamina oxidasa recombinante humanas MAO-A y MAO-B se adquirieron en Sigma Aldrich. La MAO cataliza la desaminación oxidativa de aminas primarias, secundarias y terciarias. Para supervisar las actividades enzimáticas de MAO y/o su velocidad de inhibición por el o los inhibidores de interés, se configuró un ensayo de criba basado en fluorescencia (inhibidor). Como sustrato se seleccionó la 3-(2-aminofenil)-3-oxopropanamina (dihidrobromuro de quinuramina, Sigma Aldrich), un compuesto no fluorescente. Quinuramina es un sustrato inespecífico para ambas actividades MAO-A y MAO-B. Mientras que sufre desaminación oxidativa por actividades MAO, la quinuramina se convierte en 4-hidroxiquinolina (4-HQ), un producto fluorescente resultante.

35

La actividad de monoamina oxidasa se calculó midiendo la conversión de quinuramina en 4-hidroxiquinolina. Se realizaron ensayos en placas negras de 96 pocillos con fondo claro (Corning) en un volumen final de 100 μl . El tampón de

ensayo fue HEPES 100 mM, pH 7,5, Cada experimento se realizó por duplicado dentro del mismo experimento.

Brevemente, una cantidad fija de MAO (0,25 µg para MAO-A y 0,5 µg para MAO-B) se incubó en hielo durante 15 minutos en el tampón de reacción, en ausencia y/o en presencia de al menos ocho diluciones en serie por tres cada una. Como control para la inhibición específica de MAO-A y MAO-B se usaron clorgilina y deprenil (Sigma Aldrich), respectivamente .

Después de dejar que las enzimas interaccionaran con el inhibidor, se agregó la K_M de quinuramina a cada reacción para ensayo MAO-B y MAO-A, respectivamente, y la reacción se dejó durante 1 hora a 37 °C en oscuridad. La desaminación oxidativa del sustrato se detuvo al agregar 50 µl de NaOH 2N. La conversión de quinuramina en 4-hidroxiquinolina se supervisó para determinar la fluorescencia (excitación a 320 nm, emisión a 360 nm) utilizando un lector de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se emplearon unidades arbitrarias para medir los niveles de fluorescencia producida en ausencia y/o en presencia del inhibidor.

El máximo de actividad de la desaminación oxidativa se obtuvo midiendo la cantidad de 4-hidroxiquinolina formada de desaminación de quinuramina en ausencia del inhibidor y corregida para la fluorescencia de fondo en ausencia de las enzimas MAO. Los valores de CI50 de cada inhibidor se calcularon con el Programa GraphPad Prism.

Los resultados obtenidos con compuestos de la invención en los ensayos biológicos de los Ejemplos 109 y 110 se muestran a continuación.

Nº de Ejemplo	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	I	I	IV
2	I	I	III
3	I	I	III
4	I	I	IV
5	I	I	IV
8	I	II	III
11	II	II	III

12	II	II	IV
13	II	II	III
14	II	II	III
15	II	II	IV

Tabla 1: Resumen de Datos de MAO-A, MAO-B, y Estudios de Inhibición LSD1

Los intervalos para evaluar la K_i indicados en la Tabla 1 son para MAO-A, MAO-B y LSD1: I = superior a 40 μM ; II = entre 1 μM y 40 μM ; III = entre 0,1 μM y 1 μM ; IV = entre 0,001 μM y 0,1 μM . El término valor K_i se emplea en el presente documento como una designación para el valor IC_{50} , es decir la concentración requerida para inhibición máxima media (50%) de el blanco correspondiente (MAO-A, MAO-B, o LSD1).

En general, se encontró que los compuestos de la invención tienen valores de CI_{50} para LSD1 particularmente bajos en comparación con MAO-A y MAO-B. Para algunos de los compuestos de los ejemplos, los valores de CI_{50} para LSD1 fueron menores a 0,1 μM .

Los valores de CI_{50} específicos que se obtienen para los compuestos descritos en los Ejemplos se probaron en los ensayos de los Ejemplos 109 (inhibición LSD1) y 110 (inhibición MAO-A y B) se proporcionan en la Tabla 2 siguiente:

Nº de ejemplo	MAO-A (CI_{50} - μM)	MAO-B (CI_{50} - μM)	LSD1 (CI_{50} - μM)
1	>100	44,17	0,017
2	>100	>100	0,135
3	>100	>100	0,292
4	>100	>100	0,033
5	>100	>100	0,015
6	>100	>100	0,034
7	>100	>100	0,069
8	>100	10,07	0,118
9	≈50	1,84	0,048
10	1,64	0,98	0,040
11	32,02	6,80	0,131

12	25,20	2,50	0,091
13	≈100	2,45	0,402
14	≈50	2,23	0,146
15	>100	>100	0,081
16	>100	≈100	0,148
17	>100	≈100 uM	0,062
18	>100	>100	0,045
19	>100	>100	0,068
20	>100	59,09	0,034
21	5,23	1,36	0,053
22	>100	≈100	0,066
23	>100	46,36	31,070
24	>100	≈100	5,705
25	>100	≈100	1,330
26	≈100	≈100	0,051
27	>100	>100	0,027
28	>100	7,56	0,037
29	>100	>100	0,036
30	>100	>100	6,772
31	>100	>100	0,035
32	>100	>100	0,037
33	>50	≈50	0,021
34	>50	≈50	0,047
35	5,58	6,50	0,128
36	10,70	2,27	0,086
37	14,64	6,65	0,094
38	26,78	2,41	0,053
39	26,29	10,56	0,089
40	>100	18,35	0,034
41	≈100	≈100	0,047
42	8,93	8,48	0,027
43	>100	>100	0,022
44	18,18	2,04	0,041
45	29,46	3,23	0,032
46	>100	>100	0,138
47	≈100	≈50	0,083

48	17,48	>100	0,027
49	≈100	≈100	0,079
50	>100	≈100	0,062
51	≈100	≈100	0,030
52	≈100	65,01	0,019
53	≈100	15,36	0,045
54	>100	>100	22,080
55	>100	17,13	0,033
56	≈100	>50	0,094
57	13,56	3,24	0,012
58	51,70	3,62	0,042
59	>100	≈50	0,054

Como muestran los datos en la tabla anterior, los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 muy potentes, con valores de CI50 en muchos casos inferiores a 100 nM o incluso inferiores a 50 nM. Además, los compuestos exhiben alta selectividad contra MAO-A y MAO-B, con valores CI50 para LSD1 en general ≥100-
5 veces más potentes que los valores CI50 correspondientes para MAO-A y MAO-B.

Ejemplo 111: Ensayo celular – Inducción de diferenciación de células de leucemia THP-1

10 La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por la presencia de células leucémicas con la maduración detenida que se dividen rápidamente. Con la inducción de diferenciación terminal, las células de LMA pierden la capacidad de proliferar y terminan muriendo sin necesidad de un efecto citotóxico directo.

15 Al analizar la inducción de la expresión en la membrana de CD11b en las células THP-1 se evaluó la capacidad de los inhibidores de LSD1 para inducir diferenciación monocítica terminal de una línea celular MLL-AF9.AML.

20 El ensayo se realizó del siguiente modo:

Se establecieron células THP-1 de la sangre periférica de un niño de 1-año de edad con leucemia monocítica aguda con relapso en 1978, Transportan t(9;11)(p21;q23) lo que lleva a gen de fusión MLL-MLLT3 (MLL-AF9). Esta línea celular puede
25 someterse a diferenciación monocítica ante tratamiento con el estímulo apropiado.

THP-1 se adquirieron de DSMZ GmbH (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) y se cultivaron en medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero bovino fetal.

- 5 En este ensayo, 150,000 células THP-1 se sembraron en 1 ml de medio de cultivo completo en placas de cultivo de tejido de 6-pozos. Diluciones en serie de los compuestos se prepararon en DMSO y después diluyeron adicionalmente en medio completo para generar soluciones de concentraciones que son el doble de la
- 10 concentradas 2x se agregaron a las células. El contenido final de DMSO debe ser el mismo en todos los pozos y debe mantenerse inferior a 0,1% v/v (usualmente 0,01-0,02% v/v), ya que un superior contenido DMSO puede inducir diferenciación de células THP-1.
- 15 Se mantuvieron células en presencia de compuesto de prueba durante 96 h a una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 grados C. Después de este periodo de tratamiento, las células se recolectaron, lavaron dos veces con tampón de PBS y colocaron en una placa de 96 pozos con fondo V. Cada muestra tratada se dividió en dos. Una se tiñó con un anticuerpo anti-CD11b etiquetado con ficoeritrina (clon ICRF44, adquirido de
- 20 eBiosciences) y la otra con el anticuerpo de control de isotipo etiquetado con ficoeritrina relevante (IgG₁ de ratón, adquirido de eBiosciences). Se incubaron muestras en oscuridad a 4 grados C por 30-60 minutos y lavaron tres veces en tampón PBS que contiene suero bovino fetal al 1%.
- 25 Las muestras se analizaron en un citómetro de flujo equipado con un láser azul (488 nm). Se detectó la fluorescencia emitida y se cuantificó con un filtro de 575/30 nm. Por ciento de células positivas CD11b, se determinó como un indicador de diferenciación monocítica, en comparación con las células teñidas con anticuerpo de control de isotipo. Se calcularon valores CE50 por análisis de regresión no-lineal.
- 30 Los resultados obtenidos con los compuestos de la invención en esta prueba se ilustran en la Tabla 3 siguiente.

Nº de ejemplo	CE50 (nM)
3	13% células CD11b+ a 100 nM
4	5,3
5	0,8
6	>200
17	6,3
19	2,2
22	3,6
26	9,7
33	13,9
38	20,0
39	6,6
40	2,5
42	82,4
57	2,0

Estos resultados muestran que los compuestos de la invención exhiben actividad muy potente para inducir diferenciación de células de THP-1 de leucemia, que indica que estos compuestos son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de leucemias.

Publicaciones previas sobre LSD1 demuestran que está involucrada en la proliferación y crecimiento celular. Algunos estudios han implicado LSD1 como un agente terapéutico para cáncer. Huang *et al.* (2007) *PNAS* 104:8023-8028 encontró que inhibidores de poliamina de LSD1 provocan modestamente la reexpresión de genes silenciados en forma aberrante en células de cáncer y particularmente cáncer colorrectal (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) se encontró que deficiencia en LSD1 lleva a un freno de ciclo celular parcial en G2/M y sensibiliza células para desarrollar la supresión inducida

por daño de DNA. Kahl *et al.* ((2006) *Cancer Res.* 66(23):11341-7,) encontró que la expresión de LSD1 está correlacionada con agresividad de cáncer de próstata. Metzger *et al.* ((2005) *Nature*, 437 (7057), 436-439) reportó que la modulación de LSD1 por siRNA y pargilina regulan el receptor andrógeno (AR) y puede tener

5 potencial terapéutico en cánceres en donde AR juega un papel, como cánceres de próstata, de testículos y de cerebro. Lee *et al.* ((2006) *Chem. Biol.* 13:563-567) reportó que tranilcipromina desreprime la expresión de gen Egr-1 en algunas líneas de cáncer. Un cuerpo de evidencia se acumula que Egr-1 es un gen supresor de tumor en muchos contextos (ver *p. ej.*, Calogero *et al.* (2004) *Cancer Cell*

10 *International* 4:1 exogenous expression of EGR-1 resulted in growth arrest and eventual cell death in primary cancer cell lines; Lucerna *et al.* (2006) *Cancer Research* 66 (13), 6708-6713 muestra que la expresión sostenida de Egr-1 provoca que efectos antiangiogénicos e inhibe crecimiento de tumor en algunos modelos; Ferraro *et al.* ((2005) *J. Clin. Oncol.* Mar 20;23(9):1921-6) reportó que Egr-1 regula a

15 la baja en pacientes de cáncer de pulmón con alto riesgo de recurrencia y puede ser más resistentes a terapia. De esta manera, incrementar la expresión de Egr-1 por inhibición de LSD1 es un enfoque terapéutico para ciertos cánceres. Recientes estudios también han implicado LSD1 en cáncer de cerebro (Schulte *et al.* (2009) *Cancer Res.* Mar 1;69(5):2065-71). Otros estudios han implicado LSD1 en cáncer de

20 mama (Lim *et al.* *Carcinogenesis*, (2010), 31(3): 512-20, Epub 2009 Dec 30, [Epub ahead of print] PMID: 20042638), cánceres pulmonares, de vejiga y colorrectales (Hayami *et al.* (2011), *Int J Cancer*, 128(3): 574-86, PMID:20333681) y leucemia (Binda *et al.* (2010), *J Am Chem Soc*, 132(19): 6827-33, PMID:20415477).

25 De esta manera, muchas pruebas han implicado a LSD1 en una cantidad de cánceres, lo que sugieren que LSD1 es una diana terapéutica para el cáncer. Los presentes inventores han descubierto una clase de inhibidores de LSD1 que pueden emplearse para tratar enfermedades en donde LSD1 está implicada como diana terapéutica como el cáncer. De acuerdo con esto, los compuestos

30 (hetero)arilciclopropilamina de la invención pueden emplearse para tratar estas enfermedades.

En estudios recientes también se ha implicado a LSD1 en la infección viral y su reactivación. En particular, se mostró que los inhibidores farmacológicos de LSD1

35 como parnate e inactivación de siRNA de LSD1 provocan una infectividad viral reducida y reducción de la reactivación después de latencia (Liang *et al.* (2009) *Nat. Med.* 15(11):1312-1317). Por lo tanto, se considera que los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar o prevenir la infección viral. Además, se

considera que los compuestos de la invención pueden tratar o prevenir la reactivación viral después de latencia.

De esta manera, sin quedar ligados a teoría alguna, los inventores han identificado
5 una clase de inhibidores LSD1 basados en ciclopropanamina con inesperadas potencia y selectividad para LSD1, un objetivo biológicamente relevante en oncología y otras enfermedades.

Todas las publicaciones y solicitudes de patentes mencionadas en la especificación
10 en el presente documento se incorporan por referencia en la misma medida como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara de forma específica e individual por referencia. La simple mención de las publicaciones y solicitudes de patentes no necesariamente constituye admisión de que son técnica previa para la presente solicitud.

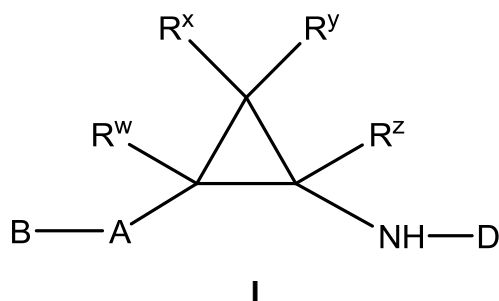
15

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a manera de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de comprensión, será evidente que ciertos cambios y modificaciones pueden practicarse dentro del espíritu de las reivindicaciones anexas.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en donde:

A es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^1 y B es -L-E; o

A es naftilo, piridilo, tiazolilo, o tiofenilo, en donde dicho naftilo, piridilo, tiazolilo o tiofenilo esta opcionalmente sustituido con uno o más R^1 , y B es hidrógeno o -L-E;

E es fenilo, piridinilo, pirazolilo o indazolilo, en donde el fenilo, el piridinilo, el pirazolilo o el indazolilo no están o están sustituidos con un R^2 .

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, donde los grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo de N o el átomo de O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂- comprendido en dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O-.

D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno sustituyente R^3 y además no está sustituido o está sustituido con un R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo no está o está fusionado a un fenilo;

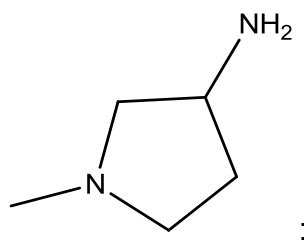
cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , piperazinilo, hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, $-NHSO_2R$ y alcoxi C_{1-8} , donde R es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, piperazin-1-il 2-piridilo o 6-amino-3-piridilo;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$ o $-alquilen C_{1-4}-NR^7R^8$;

R^4 es alquilo C_{1-4} ;

cada R^7 y cada R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} , o R^7 y R^8 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo N al que están unidos, morfolinilo o un grupo de fórmula



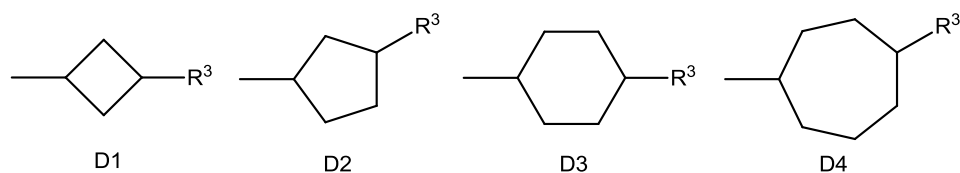
cada R^9 es hidrógeno;

cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} ; y

R^W se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo, y R^x , R^y y R^z es hidrógeno;

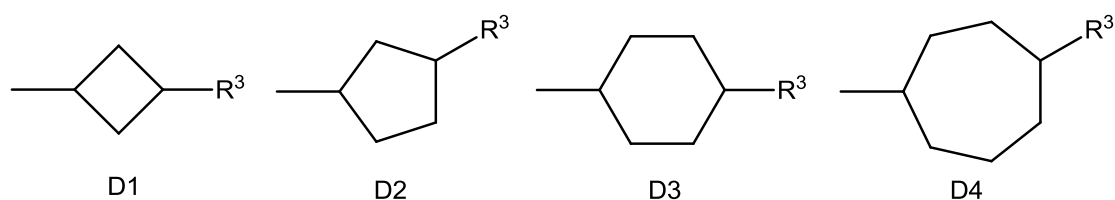
o una sal o solvato del mismo;

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:



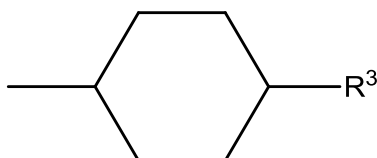
en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 no está o está sustituido con un R^4 ; en donde el anillo ciclobutilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 no está o está fusionado a un fenilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:



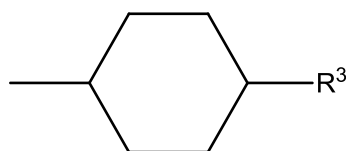
en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 no está o está sustituido con un R^4 .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



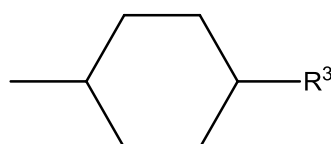
en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está sustituido con un R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está fusionado a un fenilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es

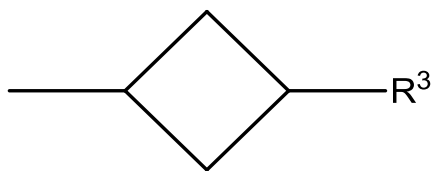


en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está sustituido con un R⁴.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es

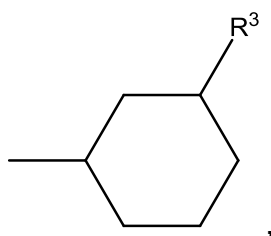


8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, en donde el dicho grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R³ y además no está o está sustituido con un R⁴.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, en donde el grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R³.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 8 o 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, 8 o 9, en donde el grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono que forma parte de D es un grupo ciclohexilo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D no está o está sustituido con un R^4 .

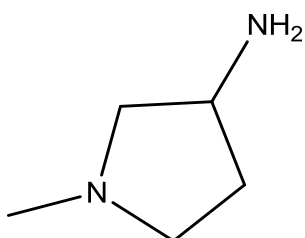
- 12.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está opcionalmente sustituido con un R^4 .

- 13.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 12 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, y $-CONR^7R^8$.
- 14.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 12 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-alqueno C_{1-4}-NR^7R^8$.
- 15.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 12 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$.
- 16.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 15 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en donde R^7 y R^8 cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 15 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en donde R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 15 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en donde $-NR^7R^8$ es un grupo de la fórmula:



19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 18 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde A es fenilo, piridilo, tiazolilo, o tiofenilo, en donde el fenilo, el naftilo, el piridilo, el tiazolilo o el tiofenilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más R^1 .
20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 18 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde A es fenilo, piridilo o tiazolilo, en donde el fenilo, el piridilo o el tiazolilo no está o está sustituido con uno o más R^1 .
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en donde A es fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo, en donde el fenilo, el 3-piridilo o el 5-tiazolilo no está o está sustituido con uno o más R^1 .
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en donde A es fenilo o 3-piridilo, en donde el fenilo o el 3-piridilo no está o está sustituido con uno o más R^1 .

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en donde A es fenilo no sustituido o sustituido con uno o más R¹.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en donde A es 3-piridilo no sustituido o sustituido con uno o más R¹.
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en donde A es 5-tiazolilo no sustituido o sustituido con uno o más R¹.
26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 18 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde A es naftilo no sustituido o sustituido con uno o más R¹.
27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 18 o 24 a 26 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, en donde B es hidrógeno.
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en donde A está sustituido con 1 o 2 grupos R¹.
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en donde A está sustituido con 1 grupo R¹.
30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 26 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, en donde B es -L-E.
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o 30 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 o 30, en donde A no está sustituido con ningún R¹.

- 32.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, 30 o 31 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 o 31, en donde L es un enlace.
- 33.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 o 31 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 o 31, en donde L es $-\text{CH}_2\text{-O-}$ unido al anillo A a través del átomo de O comprendido en $-\text{CH}_2\text{-O-}$ y unido al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2\text{-}$ comprendido en $-\text{CH}_2\text{-O-}$.
- 34.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 o 31 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 o 31, en donde L es $-\text{NH-}$ o L es $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ unido al anillo A a través del átomo de N comprendido en $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ y unido al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2\text{-}$ comprendido en $-\text{CH}_2\text{-NH-}$.
- 35.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 a 34 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26 o 30 a 34, en donde E es fenilo que no está o está sustituido con uno o más R^2 .
- 36.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, en donde E es fenilo.
- 37.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, en donde E es fenilo que está sustituido con un R^2 .
- 38.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 a 34 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26 o 30 a 34, en donde E es piridinilo, pirazolilo o indazolilo.
- 39.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 a 34 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26 o 30 a 34, en donde E es piridinilo, pirazolilo o indazolilo, en donde el piridinilo, el pirazolilo o el indazolilo está sustituido con un R^2 .

40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, 30 a 35, 37 o 39 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 a 35, 37 o 39, en donde cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, $NHSO_2R$ y alcoxi C_{1-8} , donde R es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, piperazin-1-il, 3-piridilo o 6-amino-3-piridilo.
41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, 30 a 35, 37 o 39 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 a 35, 37 o 39, en donde cada R^2 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} .
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde cada R^2 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo y haloalquilo C_{1-8} .
43. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 42 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 42, en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z es hidrógeno.
44. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 42 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 42, en donde R^w se selecciona de fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno.
45. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 42 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 42, en donde R^w es fluoro y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno.
46. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 45 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 45, en donde los sustituyentes $-A-B$ y $-NH-D$ en el grupo ciclopropilo están en configuración *trans*.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona de:

N1-((trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanol;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanocarboxamida,
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)acetamida;
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)metanosulfonamida;
 N1-((trans)-2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida;
 N1-((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-metil-N4-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-N4-metilciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina;
 N1-(2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-

diamina;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiofen-2-il)fenol;

3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino) ciclopropil)tiazol-2-il)fenol;

3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo;

5-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-2-metilfenol;

N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-6-metoksi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida;

N-(3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-cianobencenosulfonamida

N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)-amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-cianobencenosulfonamida;

6-amino-N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridin-3-sulfonamida;

N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida;

N1-((trans)-2-(4-((3-(piperazin-1-il)bencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(4-(piridin-3-ilmetoksi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)amino)benzonitrilo;

N1-((trans)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil) ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N-(4'-((1R,2S)-2-(((cis)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida,
 N-(4'-((1S,2R)-2-(((trans)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida;
 N-(4'-((1S,2R)-2-(((cis)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida,
 N-(4'-((1R,2S)-2-(((trans)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida,
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina; y sales y solvatos de los mismos.

- 48.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
- 49.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (cis)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.

- 50.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (trans)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
- 51.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
- 52.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
- 53.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
- 54.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
- 55.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 48, 53 o 56 a 62 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 48, 53 o 56 a 62, en donde el compuesto es un estereoisómero ópticamente activo.

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-05-14 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 11382324.9 20-10-11 EP 11382329.8 27-10-11 EP 61/558,370 10-11-11 US 61/558,369 10-11-11 US (51) Int Cl: C07D 213/74 (71) Solicitante(s): ORYZON GENOMICS, S.A. (72) Inventor(es): ORTEGA MUÑOZ, Alberto; FYFE, Matthew Colin Thor; MARTINELL PEDEMONTE, Marc; ESTIARTE MARTÍNEZ, María de los Ángeles; VALLS VIDAL, Nuria; KURZ, Guido y CASTRO PALOMINO LARIA, Julio Cesar. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-05-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-10-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/070900 (87) Publicación internacional Fecha: 25-04-13 No. publicación: WO 2013/057322 A1	
(54) Título: “COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1”	

Resumen - Reivindicación(es):

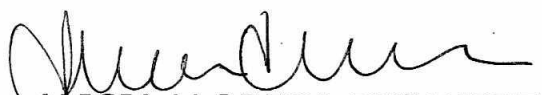
Resumen.-

La invención se refiere a compuestos de (hetero)arilciclopropilamina, incluyendo en particular los compuestos de la fórmula I como se describe y define en el presente documento, y a su uso en terapia, incluyendo, por ejemplo, en el tratamiento o prevención del cáncer, una enfermedad o afección neurológica o una infección viral.

Sector: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos con actividad biológica para la prevención y el tratamiento del cáncer, enfermedades neurológicas e infecciones virales.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO WEY y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados,

ORYZON GENOMICS, S.A.

con domicilio en

**C/Sant Ferran 74,
E-08940 Cornellà de Llobregat
España**

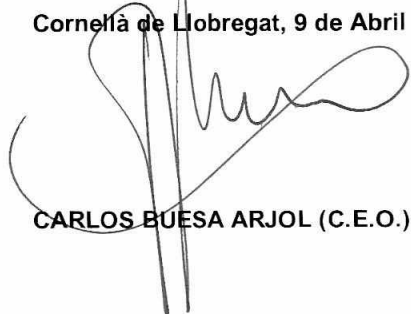
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado,

Cornellà de Llobregat, 9 de Abril de 2014



CARLOS BUESA ARJOL (C.E.O.)

The undersigned,

ORYZON GENOMICS, S.A.

domiciled at
**C/Sant Ferran 74, E-08940 Cornellà de
Llobregat, España.**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this



ORYZON GENOMICS, S.A.
C/ Sant Ferran, 74
08940 Cornellà de Llobregat
Barcelona, España
Tel. 93 515 13 13 - Fax 93 377 40 28
NIF: A 62291919

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-05-14

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/74

(71) Solicitante(s): **ORYZON GENOMICS, S.A.**

(72) Inventor(es): ORTEGA MUÑOZ, Alberto; FYFE, Mathew Colin Thor; MARTINELL PEDEMONTE, Marc; ESTIARTE MARTÍNEZ, María de los Ángeles; VALLS VIDAL, Nuria; KURZ, Guido y CASTRO PALOMINO LARIA, Julio Cesar.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11382324.9	20-10-11	EP
	11382329.8	27-10-11	EP
	61/558,370	10-11-11	US
	61/558,369	10-11-11	US

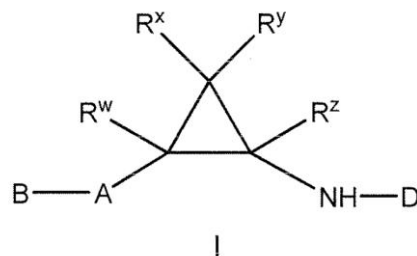
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-05-14

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-10-12
No. de solicitud: **PCT/EP2012/070900**

(87) Publicación internacional

Fecha: **25-04-13**

No. Publicación: **WO 2013/057322 A1**



(54) Título: **COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1.**

(57) Resumen:

Resumen.-

La invención se refiere a compuestos de (hetero)arilciclopropilamina, incluyendo en particular los compuestos de la fórmula I como se describe y define en el presente documento, y a su uso en terapia, incluyendo, por ejemplo, en el tratamiento o prevención del cáncer, una enfermedad o afección neurológica o una infección viral.

Sector: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos con actividad biológica para la prevención y el tratamiento del cáncer, enfermedades neurológicas e infecciones virales.



(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-05-14

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/74

(71) Solicitante(s): **ORYZON GENOMICS, S.A.**

(72) Inventor(es): ORTEGA MUÑOZ, Alberto; FYFE, Mathew Colin Thor; MARTINELL PEDEMONTE, Marc; ESTIARTE MARTÍNEZ, María de los Ángeles; VALLS VIDAL, Nuria; KURZ, Guido y CASTRO PALOMINO LARIA, Julio Cesar.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11382324.9	20-10-11	EP
	11382329.8	27-10-11	EP
	61/558,370	10-11-11	US
	61/558,369	10-11-11	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-05-14

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-10-12
No. de solicitud: **PCT/EP2012/070900**

(87) Publicación internacional

Fecha: **25-04-13**

No. publicación: **WO 2013/057322 A1**

(54) Título: **COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1.**

ASSIGNMENT

The undersign,

Alberto ORTEGA MUÑOZ
Matthew Colin Thor FYFE
Marc MARTINELL PEDEMONTE
María de los Ángeles ESTIARTE MARTÍNEZ
Nuria VALLS VIDAL
Guido KURZ
Julio Cesar CASTRO PALOMINO LARIA

domiciled in

c/o Oryzon Genomics, S.A., c/Sant Ferran 74,
E-08940-Cornellà de Llobregat (Spain)

hereby state under oath to be sole and true inventor of

PCT/EP2012/070900
“(Hetero)aryl cyclopropylamine compounds as
LSD1 inhibitors”

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

ORYZON GENOMICS, S.A.

A corporation organized and existing under the laws of
Spain

domiciled at
c/Sant Ferran 74,
E-08940-Cornellà de Llobregat (Spain)

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.



Alberto ORTEGA MUÑOZ



Matthew Colin Thor FYFE



Marc MARTINELL PEDEMONTE



María de los Ángeles ESTIARTE MARTÍNEZ

TRASPASO

Los abajo firmados

Alberto ORTEGA MUÑOZ
Matthew Colin Thor FYFE
Marc MARTINELL PEDEMONTE
María de los Ángeles ESTIARTE MARTÍNEZ
Nuria VALLS VIDAL
Guido KURZ
Julio Cesar CASTRO PALOMINO LARIA

Domiciliados en

c/o Oryzon Genomics, S.A., c/Sant Ferran 74,
E-08940-Cornellà de Llobregat (España)

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventores de

PCT/EP2012/070900
Compuestos de (Hetero) Arilciclopropilamina
como Inhibidores de LSD1

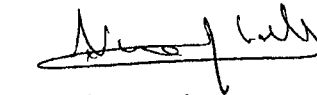
Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

ORYZON GENOMICS, S.A.

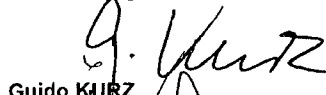
Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de España

C/Sant Ferran 74,
domiciliada en E-08940 Cornellà de Llobregat
(España)

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia



Nuria VALLS VIDAL



Guido KURZ



Julio Cesar CASTRO PALOMINO LARIA