

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 081**

51 Int. Cl.:

**C07C 211/35** (2006.01)  
**C07C 211/42** (2006.01)  
**C07C 217/52** (2006.01)  
**C07C 237/24** (2006.01)  
**A61P 35/04** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2011 PCT/EP2011/056279**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11131697**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2011 E 11723284 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2560947**

54 Título: **Inhibidores de desmetilasa específica de lisina-1 y su uso**

30 Prioridad:

**19.04.2010 EP 10160315**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.03.2017**

73 Titular/es:

**ORYZON GENOMICS, S.A. (100.0%)**  
**Calle Sant Ferran, 74**  
**08940 Cornellà de Llobregat, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**ORTEGA MUÑOZ, ALBERTO;**  
**CASTRO-PALOMINO LARIA, JULIO y**  
**FYFE, MATTHEW COLIN THOR**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

ES 2 607 081 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de desmetilasa específica de lisina-1 y su uso

## 5 Campo de la invención

**[0001]** La invención se refiere a compuestos y a su uso en terapia.

## Antecedentes de la invención

10

**[0002]** El cáncer es una enfermedad prevalente: hubo aproximadamente 3,2 millones de casos de cáncer diagnosticados (53% hombres, 47% mujeres) y 1,7 millones de fallecimientos a causa del cáncer (56% hombres, 44% mujeres) en Europa (Ferlay et al. (2007) Ann. Oncol. 18(3):581-92). En los Estados Unidos, la probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo es del 38% para mujeres y del 46% para hombres que viven hasta los 70 años de edad o más. En los Estados Unidos, se esperan aproximadamente 1,4 millones de nuevos casos de cáncer para el año 2006. Aunque la tasa de supervivencia a los cinco años para el cáncer es actualmente del 65%, aproximadamente de hasta el 50% a mediados de la década de los 70, el cáncer es mortal. Se ha estimado que, en los Estados Unidos, fallecerán 565.000 personas a causa del cáncer en 2006 (American Cancer Society, Surveillance Research, 2006). A pesar de los grandes avances en el tratamiento y diagnóstico del cáncer, este sigue siendo un gran problema de salud pública. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos con actividad contra el cáncer.

15

20

**[0003]** Las naciones industrializadas están afrontando otra crisis sanitaria; a medida que envejecen las poblaciones en estos países, las enfermedades neurodegenerativas afectan a más y más personas, imponiendo una carga económica tremenda a los sistemas nacionales de salud. La enfermedad de Alzheimer es la principal enfermedad neurodegenerativa; durante largo tiempo se han investigado fármacos modificadores de la enfermedad, pero hasta la fecha no se ha identificado ninguno. Otras enfermedades neurodegenerativas incluyen la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia por cuerpos de Lewy, y todas se caracterizan por una progresión de la enfermedad que anula la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades diarias, conduciendo en última instancia a la muerte.

25

30

**[0004]** Una característica común entre muchos cánceres y enfermedades neurodegenerativas es la expresión génica aberrante. Se ha demostrado que una serie de compuestos alteran la expresión génica, incluyendo inhibidores de histona desacetilasa que alteran el perfil de acetilación de histonas de la cromatina. Los inhibidores de histona desacetilasa, tales como SAHA, TSA, y muchos otros han demostrado alterar la expresión génica en diversos modelos animales *in vitro* e *in vivo*. Otra modificación que está implicada en la regulación de la expresión génica es la metilación de histonas. Las histonas pueden someterse a numerosas modificaciones, incluyendo la metilación de lisina y arginina. Recientemente, se ha demostrado que el estado de metilación de las lisinas de las histonas es importante en la regulación dinámica de la expresión génica.

35

40

**[0005]** Un grupo de enzimas conocido como histona lisina metil transferasas e histona lisina desmetilasas están implicadas en las modificaciones de lisina de las histonas. Recientemente, se ha descubierto una enzima histona lisina desmetilasa humana particular, denominada desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1) (Shi et al. (2004) Cell 119:941) está implicada en esta modificación crucial de las histonas. La inactivación de LSD1 en *Drosophila* (dLSD1) afecta fuertemente al nivel global de metilación de mono y dimetil-H3-K4, pero no de metil-H3K9, a la vez que permanecen sin cambios los niveles de otros marcadores de metilación y acetilación de histonas. La inactivación de LSD1 da como resultado la expresión elevada de un subconjunto de genes, incluyendo genes neuronales en células no neuronales análogos a las funciones de LSD1 en células humanas. En *Drosophila*, dLSD1 no es un gen esencial, pero se reduce la viabilidad del animal en animales mutantes de una manera específica del género (Destefano et al. (2007) Curr. Biol. 17(9):808-12). Los ratones homocigotos *knockout* para LSD1 eran embrionariamente letales.

45

50

**[0006]** LSD1 tiene un grado elevado de similitud estructural y de identidad/homología de aminoácidos con las poliamina oxidasas y las monoamina oxidasas, todas las cuales (es decir, MAO-A, MAO-B y LSD1) son amina oxidasas dependientes de flavina que catalizan la oxidación de los enlaces nitrógeno-hidrógeno y/o los enlaces nitrógeno-carbono. Experimentos recientes con LSD1 han demostrado que está implicado en diversos procesos, tales como la carcinogénesis (Kahl et al. (2006) Cancer Res. 66:1341-11347) y la inflamación vascular (Reddy et al. (2008) Circ. Res. 103:615). Se ha descubierto que un antidepresivo comercial, Parnate®, que se dirige a la monoamina oxidasa (MAO), también inhibe a LSD1 a concentraciones clínicamente relevantes (Lee et al. (2006) Chem. Biol. 13:563-567). Schmidt et al. observaron "valores de CI50 para 2-PCPA de  $20,7 \pm 2,1 \mu\text{M}$  para LSD1, de  $2,3 \pm 0,2 \mu\text{M}$  para MAO A, y de  $0,95 \pm 0,07 \mu\text{M}$  para MAO B."; véase Schmidt et al. (2007) Biochemistry 46(14)4408-4416. Por lo tanto, Parnate (2-PCPA) es un mejor inhibidor de MAO-A y de MAO-B en comparación con LSD1. Schmidt *et al.* indican que los valores de CI50 para los inhibidores irreversibles de LSD1 tales como parnate pueden depender en gran medida de las condiciones del ensayo. Además, los derivados de Parnate también pueden inhibir a LSD1 (Gooden et al. (2008) Bioorg. Med. Chem. Let. 18:3047-3051). Recientemente se ha desvelado otra clase de compuesto que inhibe la actividad de LSD1: las poliaminas (Huang et al. (2007) PNAS 104:8023-8028). Estas poliaminas inhiben de manera modesta a LSD1 y se demostró que causan la reexpresión de genes silenciados de

55

60

65

manera aberrante en células cancerosas.

**[0007]** LSD1 también está implicado en la regulación de la metilación de las lisinas de algunas proteínas que no son histonas, tales como P53 y DNMT1, que tienen papeles cruciales en el cáncer.

5

**[0008]** Lee et al. ((2006) Chem. Biol. 13:563-567) comunicaron que la tranilcipromina inhibe la desmetilación de la histona H3K4 y que puede deprimir la expresión génica de *Egr-1* en algunas líneas de cáncer. Se está acumulando un cúmulo de pruebas acerca de que *Egr-1* es un gen supresor tumoral en muchos contextos. Calogero et al. ((2004) Cancer Cell International 4:1) comunicaron que *Egr-1* está regulado negativamente en cánceres cerebrales y que la expresión exógena de *Egr-1* dio como resultado la detención del crecimiento y la eventual muerte celular en líneas celulares de cáncer primario. Lucerna et al. ((2006) Cancer Research 66, 6708-6713) demostraron que la expresión sostenida de *Egr-1* provoca efectos antiangiogénicos e inhibe el crecimiento tumoral en algunos modelos. Ferraro et al. ((2005) J. Clin. Oncol. 20 de marzo;23(9):1921-6) comunicaron que *Egr-1* está regulado negativamente en pacientes con cáncer de pulmón con un mayor riesgo de recurrencia y pueden ser más resistentes a la terapia. Scoumanne et al. ((2007) J Biol Chem. 25 de mayo;282(21):15471-5) observaron que LSD1 es necesario para la proliferación celular. Observaron que la deficiencia en LSD1 da lugar a una detención parcial del ciclo celular en G2/M y sensibiliza a las células a la supresión del crecimiento inducida por daño en el ADN. Kahl et al. ((2006) Cancer Res. 66(23):11341-7) observaron que la expresión de LSD1 está correlacionada con la agresividad del cáncer de próstata. Metzger et al. ((2005) Nature 15;437(7057):436-9) comunicaron que la modulación de LSD1 mediante ARNpi y pargilina regula al receptor de andrógenos (AR) y puede tener un potencial terapéutico en cánceres donde está implicado AR, tales como el cáncer de próstata, de testículos y cerebral. Por lo tanto, un cúmulo de pruebas ha implicado a LSD1 en una serie de cánceres, lo que sugiere que LSD1 es una diana terapéutica para el cáncer.

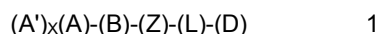
**[0009]** Las fenilciclopropilaminas han sido el objeto de muchos estudios diseñados para dilucidar un SAR para la inhibición de MAO. Kaiser et al. ((1962) J. Med. Chem. 5:1243-1265); Zirkle et al. ((1962) J. Med. Chem. 1265-1284; Patentes de Estados Unidos n.º 3.365.458; 3.471.522; 3,532,749) han desvelado la síntesis y actividad de una serie de compuestos relacionados con la fenilciclopropilamina. Zirkle et al. ((1962) J. Med. Chem. 1265-1284) comunicaron que la mono y disustitución del grupo amino de la trans-2-fenilciclopropilamina con metilo reduce la actividad solo ligeramente, mientras que la monosustitución con grupos mayores, tales como grupos alquilo y aralquilo da como resultado una pérdida considerable de actividad en el ensayo de potenciación de triptamina para la actividad de MAO. También se han llevado a cabo estudios con compuestos relacionados con la fenilciclopropilamina para determinar la selectividad para MAO-A frente a MAO-B ya que los inhibidores de MAO-A pueden provocar efectos secundarios peligrosos (véase, por ejemplo, Yoshida et al. (2004) Bioorg. Med Chem. 12(10):2645-2652; Hruschka et al. (2008) Biorg Med Chem. (16):7148-7166; Folks et al. (1983) J. Clin. Psychopharmacol. (3)249; y Youdim et al. (1983) Mod. Probl. Pharmacopsychiatry (19):63). Otros compuestos del tipo de la fenilciclopropilamina se desvelan en Bolesov et al. ((1974) Zhurnal Organicheskoi Khimii 10:8 1661-1669) y en la Patente de Rusia n.º 230169 (19681030). Gooden et al. ((2008) Bioorg. Med. Chem. Let. 18:3047-3051) describen la síntesis de derivados y análogos de fenilciclopropilaminas, así como su actividad frente a MAO-A, MAO-B, y LSD1. Ninguno de los compuestos producidos en Gooden *et al.* mostraron una Ki menor para LSD1 en comparación con MAO-A o MAO-B. Además, la mayoría de los derivados de fenilciclopropilamina de Gooden *et al.* fueron mejores inhibidores de MAO-A en comparación con MAO-B.

**[0010]** En vista de la falta de tratamientos adecuados para afecciones tales como el cáncer, hay una necesidad urgente de fármacos modificadores de la enfermedad y de fármacos que funcionen mediante la inhibición de nuevas dianas. Existe la necesidad de desarrollar inhibidores selectivos de LSD1, en particular, aquellos que inhiban de manera selectiva a LSD1.

### Breve resumen de la invención

**[0011]** La presente invención se refiere a la identificación de compuestos y a su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades. La presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y su uso para tratar o prevenir enfermedades. Un uso de un compuesto de fórmula 1 es para el tratamiento o prevención del cáncer. Otro uso de un compuesto de fórmula 1 es para inhibir a LSD1. La presente invención se refiere, por lo tanto, a un compuesto de fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer. La invención también se refiere a métodos de exploración para identificar ciclopropilaminas de heteroarilo y arilo sustituidas que sean inhibidores selectivos de LSD1 y a su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

**[0012]** En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



donde:

65

(A) es un heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente; cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo;

5

X es 0, 1, 2 o 3;

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

10

(Z) es  $-\text{NH}-$ ; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) o a (D) cuando (L) es un enlace sencillo y a un átomo de hidrógeno;

(L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

15

(D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo se une covalentemente a (L) o a (Z) cuando (L) es un enlace sencillo, y donde (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , amido, alquilo, halo, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

20

N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina;

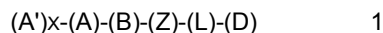
10,11-dihidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina; y trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina.

**[0013]** En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos como se ha definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Las realizaciones preferidas del compuesto de Fórmula 1 para uso en la composición en la composición de este primer aspecto se definen en el presente documento a continuación es este primer aspecto de la invención y como se describe en la Descripción Detallada de la Invención.

30

**[0014]** En una realización de este primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

35



donde:

(A) es un grupo heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente; cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo;

40

X es 0, 1, 2 o 3;

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

45

(Z) es  $-\text{NH}-$ ; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) o a (D) cuando (L) es un enlace sencillo y a un átomo de hidrógeno;

50

(L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

(D) es cicloalquilo unido covalentemente a (L) o a (Z) cuando (L) es un enlace sencillo, y (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

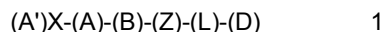
55

N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina;

trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina.

**[0015]** En otra realización de este primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

60



65 donde:

(A) es un grupo heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente;

cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinilo;

X es 0, 1, 2 o 3;

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

(Z) es  $-\text{NH}-$ ; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (D) y a un átomo de hidrógeno;

(L) es un enlazador que es un enlace covalente sencillo que enlaza (Z) a (D);

(D) es benzocicloalquilo unido covalentemente a (Z), y (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi;

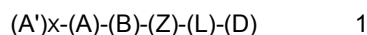
con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:

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

**[0016]** En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos como se ha definido anteriormente en el primer aspecto de la invención o una realización de la misma y un portador farmacéuticamente aceptable.

**[0017]** En un segundo aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que comprende administrar, a un paciente (preferentemente un ser humano) en necesidad de tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente en el tercer aspecto de la invención o una realización de la misma como se ha descrito anteriormente o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable. Este aspecto de la invención también se refiere a un compuesto de Fórmula 1 para su uso como un medicamento.

**[0018]** En un tercer aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método de inhibición de la actividad de LSD1 que comprende administrar, a un paciente (preferentemente un ser humano) en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



donde:

(A) es un heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente;

cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde cada (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinilo;

X es 0, 1, 2 o 3;

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

(Z) es  $-\text{NH}-$ ; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) o a (D) cuando (L) es un enlace sencillo y a un átomo de hidrógeno;

(L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

(D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo se une covalentemente a (L) o a (Z) cuando (L) es un enlace sencillo, y donde (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi, y un portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de LSD1. Este aspecto puede reformularse como un compuesto de Fórmula 1 como se define en el presente documento para su uso como un inhibidor de LSD1. Este aspecto puede reformularse como un compuesto de Fórmula 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a LSD1.

En un aspecto relacionado, se proporciona el uso en un método para tratar a un individuo (preferentemente un ser humano), que comprende dicho método identificar un individuo en necesidad de tratamiento y administración a dicho individuo en necesidad de tratamiento a dicho individuo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

Fórmula 1 es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. Las realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula 1 para uso en la composición y el método de este tercer aspecto de la invención son como se han definido anteriormente en el presente documento en el primer aspecto de la invención.

5 **[0019]** En un cuarto aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o prevenir el cáncer que comprende administrar, a un paciente (preferentemente un ser humano) en necesidad de tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente en el primer aspecto de la invención o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Este aspecto de la invención también se refiere a un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente en el primer aspecto de la invención o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer. Preferentemente, el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer sanguíneo. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 es una cantidad suficiente para inhibir LSD1.

**[0020]** En un quinto aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, el método que comprende seleccionar o proporcionar un compuesto que es una heteroarilciclopropilamina sustituida o una arilciclopropilamina sustituida, y que determina la capacidad del compuesto para inhibir LSD1 y MAO-A y/o MAO-B, en el que un compuesto que inhibe LSD1 en mayor medida que MAO-A y/o MAO-B se identifica como un inhibidor selectivo de LSD1. Además, el método de este aspecto es útil para identificar inhibidores duales de LSD1 y MAO-B, que son compuestos que inhiben LSD1 y MAO-B en mayor medida que MAO-A.

25 **[0021]** De acuerdo con este quinto aspecto de la invención, se define una heteroarilciclopropilamina sustituida o una arilciclopropilamina sustituida como sigue a continuación en la Fórmula 2:



30 donde:

(R3) esté presente o no esté presente, cuando (R3) esté presente, se selecciona entre arilalquilo, arilalcoxi, heterociclilalquilo y heterociclilalcoxi, donde dicho grupo (R3) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterociclilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinito, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo y C-amido y dicho grupo (R3) se une covalentemente a (W);

40 (W) es un grupo arilo o heteroarilo unido covalentemente a (R3) y un (ciclopropilo), donde dicho (W) tiene 0, 1, o 2 sustituyentes, que no incluye (R3) y (ciclopropilo), donde dichos sustituyentes en (W) se seleccionan independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterociclilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinito, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo y C-amido;

50 (ciclopropilo) es un grupo ciclopropilo unido covalentemente a (W) y al átomo de nitrógeno de (NH);

(NH) es un grupo -NH- (nitrógeno unido covalentemente a un átomo de hidrógeno) donde el nitrógeno se une covalentemente a (ciclopropilo) y a (L'), o si n = 0 después (L') es un enlace sencillo y el nitrógeno de -NH- se une covalentemente a (R4);

55 (L') es un enlazador de fórmula  $-(CH_2)_n-$  donde n se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, donde (L') se une covalentemente al nitrógeno de (NH) y a (R4) o (L') es un enlace sencillo que enlaza covalentemente (NH) y (R4) cuando n es 0; y

60 (R4) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo se une covalentemente a (L') o al nitrógeno de (NH) cuando (L') es un enlace sencillo, donde dicho grupo (R4) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterociclilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinito, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo,

N-tiocarbamilo y C-amido.

**[0022]** De acuerdo con el quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula 2 que es un inhibidor selectivo de LSD1. El inhibidor selectivo de LSD1 identificado mediante el método de esta realización puede usarse para preparar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho inhibidor selectivo de LSD1 de fórmula 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo que necesite dicho tratamiento. Por consiguiente, la invención también se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección, comprendiendo el método administrar a un paciente (preferentemente un ser humano) que necesite el tratamiento o la prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprenda dicho inhibidor selectivo de LSD1 de fórmula 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con esta realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para inhibir de manera selectiva a LSD1.

**[0023]** Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula 1 o 2 que es un inhibidor selectivo de LSD1. Los inhibidores selectivos de LSD1 tienen valores de  $K_i$  para LSD1 que son al menos 2 veces menores que el valor de  $K_i$  para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de esta realización, el valor de  $K_i$  de LSD1 es al menos 5 veces menor que el valor de  $K_i$  para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de esta realización, el valor de  $K_i$  de LSD1 es al menos 10 veces menor que el valor de  $K_i$  para MAO-A y/o MAO-B. En una realización de la invención, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor selectivo de LSD1 de fórmula 1 o 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar y/o prevenir una enfermedad en un individuo. En un aspecto, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición al individuo en una cantidad suficiente para prevenir o tratar una enfermedad. En un aspecto más específico, la enfermedad es cáncer. En un aspecto aún más específico, la enfermedad es un cáncer seleccionado entre cáncer de próstata, de testículos, de cerebro, colorrectal, de pulmón, de mama, de piel, y sanguíneo. 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 un cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia). En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de mama. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de colon.

**[0024]** De acuerdo con el quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula 2 que es un inhibidor dual de LSD1 y MAO-B. El inhibidor dual de LSD1/MAO-B identificado mediante el método de esta realización puede usarse para preparar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho inhibidor dual de LSD1/MAO-B de fórmula 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo que necesite dicho tratamiento. De acuerdo con esta realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para inhibir a MAO-B y a LSD1.

**[0025]** Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula 1 o 2 que es un inhibidor dual de LSD1 y de MAO-B. Preferentemente, los inhibidores duales de LSD1/MAO-B tienen valores de  $K_i$  para LSD1 y MAO-B que son al menos 2 veces menores que el valor de  $K_i$  para MAO-A. En un aspecto de esta realización, los valores de  $K_i$  de LSD1 y MAO-B son al menos 5 veces menores que el valor de  $K_i$  para MAO-A. En un aspecto de esta realización, los valores de  $K_i$  de LSD1 y MAO-B son al menos 10 veces menores que el valor de  $K_i$  para MAO-A.

**[0026]** Se contempla que los compuestos de fórmula 1 o 2 que tienen actividad inhibidora de MAO-B sean útiles para enfermedades en donde MAO-B sea terapéuticamente deseable, tales como la depresión y las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Además, estudios recientes han relacionado a LSD1 con la infección y reactivación vírica. En particular, se ha demostrado que los inhibidores farmacológicos de LSD1, tales como parnate y el *knockdown* de LSD1 con ARNpi causó una infectividad vírica reducida y una reactivación reducida después de la latencia (Liang et al. (2009) Nat. Med. 15:1312-1317). Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de fórmula 1 tal como se han definido y descrito en el presente documento, pueden usarse para tratar o prevenir infecciones víricas. Además, se cree que los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir la reactivación vírica después de la latencia.

**[0027]** Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir una infección vírica, comprendiendo el método administrar a un paciente/individuo (preferentemente un ser humano) que necesite el tratamiento o la prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, la invención también proporciona un compuesto de fórmula 1 tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección vírica. En una realización

preferida, la infección vírica es una infección por herpesvirus. En una realización aún más preferida, la infección por herpesvirus está causada por y/o asociada con un herpesvirus seleccionado entre HSV-1, HSV-2, y el virus de Epstein-Barr. En un aspecto de esta realización, la infección vírica está causada por y/o asociada con el VIH.

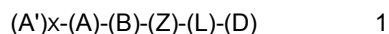
- 5 **[0028]** En una realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir la reactivación vírica después de la latencia, comprendiendo el método administrar a un paciente/individuo (preferentemente un ser humano) que necesite el tratamiento o la prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que  
10 comprenda cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, la invención también proporciona un compuesto de fórmula 1 tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de la reactivación vírica  
15 después de la latencia. En una realización preferida, el virus que se reactiva es un herpesvirus. En una realización aún más preferida, el herpesvirus que se reactiva se selecciona entre HVS-1, HSV-2, y el virus de Epstein-Barr. En un aspecto de esta realización, el virus que se reactiva es el VIH.

- [0029]** A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento  
20 tienen el mismo significado que el normalmente entendido por un experto habitual en la materia a la cual se refiere esta invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento en práctica o la prueba de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. En caso de conflicto, regirá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

- 25 **[0030]** Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

#### Descripción detallada de la invención

- 30 **[0031]** La presente invención se refiere a la identificación de compuestos y a su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades. La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y su uso para tratar enfermedades. Un uso de los compuestos de fórmula 1 es para el  
35 tratamiento del cáncer. Los compuestos de fórmula 1 pueden usarse como inhibidores selectivos de LSD1 que inhiben a LSD1 en mayor medida que a MAO-A y MAO-B. Algunos compuestos de la invención inhiben a LSD1 y a MAO-B en mayor medida que a MAO-A. En particular, se ha observado que los derivados de fenilciclopropilamina de fórmula 1 proporcionan compuestos con una inesperadamente potente inhibición de LSD1. Los ejemplos descritos en el presente documento demuestran que todos los compuestos de ejemplo de fórmula 1 (por ejemplo, los ejemplos 1-16)  
40 tienen valores de  $K_i$  (CI50) para la inhibición de LSD1 por debajo de 1000 nanomolar (véase la tabla 1) y muchos tienen valores de  $K_i$  (CI50) por debajo de 500 nanomolar, lo que los hace aproximadamente de 40 a 50 veces más potentes que la tranilcipromina para la inhibición de LSD1. Estos compuestos son selectivos para LSD1 en tanto que inhiben a LSD1 en mayor medida que a MAO-A y MAO-B.
- 45 **[0032]** En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



50 donde:

- (A) es un heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente; cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes  
55 seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinilo;  
X es 0, 1, 2 o 3;  
(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);  
60 (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) y a un átomo de hidrógeno;  
(L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
(D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo se une covalentemente a (L) o a (Z) cuando (L) es un enlace sencillo, y donde (D) tiene entre 0, 1,  
65 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)(\text{alquilo}$



C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

- 5 N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina;  
10,11-dihidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina; y trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina.

10 **[0033]** En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Las realizaciones preferidas del compuesto de Fórmula 1 para su uso en la composición de este primer aspecto se definen en el presente documento a continuación en este primer aspecto de la invención.

15 **[0034]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (A) es un grupo arilo y las otras variables son como se han definido anteriormente en la definición más amplia del primer aspecto de la invención. En una realización preferida, (A) es fenilo. En otra realización preferida, (A) es naftilo.

20 **[0035]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (A) es un grupo fenilo y las otras variables son como se han definido anteriormente en la definición más amplia del primer aspecto de la invención o como se define en una de las otras realizaciones del primer aspecto de la invención. En una realización preferida, (A) es un grupo fenilo que tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes (A') seleccionados independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, 25 alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde cada (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo. En otra realización preferida, (A) es un grupo fenilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes (A') seleccionados independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde cada (A') se sustituye con 0, 1, o 2 sustituyentes 30 seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo.

**[0036]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es 1 o 2 y las otras variables son como se han definido 35 anteriormente en la definición más amplia del primer aspecto de la invención o como se define en uno de las otras realizaciones del primer aspecto de la invención. En una realización preferida, los grupos 1 o 2 (A') se seleccionan independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde cada (A') se sustituye con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo. En una realización más preferida, los grupos 1 o 2 (A') se seleccionan independientemente entre arilo y 40 arilalcoxi donde dicho (A') tiene 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo. En una realización incluso más preferida, los grupos 1 o 2 (A') se seleccionan independientemente entre fenilo, benciloxi y feniloxi, donde dicho (A') tiene 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, 45 alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo.

**[0037]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es 1; y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo y las otras variables son como se han definido 50 anteriormente en la definición más amplia del primer aspecto de la invención o como se definen en una de las otras realizaciones del primer aspecto de la invención. En una realización preferida, dicho grupo (A') tiene 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo. En otra realización preferida, dicho grupo (A') no está sustituido.

**[0038]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (A) es un heteroarilo y las otras variables son como se han definido 55 anteriormente en la definición más amplia del primer aspecto de la invención o como se definen en una de las otras realizaciones del primer aspecto de la invención. En un aspecto preferido, (A) es un heteroarilo seleccionados entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo.

60 **[0039]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (A) es un heteroarilo seleccionados entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo y las otras variables son como se han definido anteriormente en la definición más amplia del primer aspecto de la invención seleccionados entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo. En un aspecto preferido de esta realización, X es 0 o 1. En otro aspecto preferido X es 0 o 1 y (A') es un grupo arilo o arilalcoxi donde dicho grupo (A') si está presente tiene entre 65 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, alcoxi, amido,

$-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinilo.

**[0040]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (L) es un enlazador seleccionados entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene  $X=1$  y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0041]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (L) es un enlace sencillo o  $-\text{CH}_2-$ . En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene  $X=1$  y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0042]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (L) es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene  $X=1$  y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0043]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (L) es un enlace sencillo. En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene  $X=1$  y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0044]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo. En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene  $X=1$  y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0045]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene  $X=1$  y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0046]** En una realización de este primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (D) es un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo amido. Preferentemente el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. Incluso más preferentemente, el cicloalquilo es un grupo ciclopropilo. En una realización preferida el grupo se conecta al carbono del grupo cicloalquilo que se une a (L). En un aspecto preferido de esta realización, (A) es un arilo unido covalentemente a (B) y a (A'); cada (A') se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo y ariloxi, donde cada (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, amido y  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ .

X es 1 o 2;

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

(Z) es  $-\text{NH}-$ ; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L), y a un átomo de hidrógeno;

(L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . En un aspecto preferido de esta realización, el grupo amido unido covalentemente al grupos cicloalquilo (D) se une a través del mismo átomo de carbono del grupo cicloalquilo como el grupo (L).

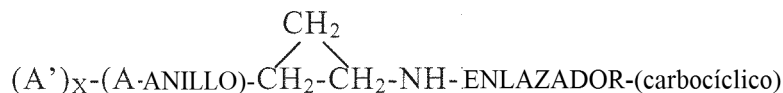
**[0047]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B), y donde (A) y (Z) están en la orientación trans con respecto al anillo de ciclopropilo (B).

**[0048]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B), donde (A) y (Z) están en la orientación trans con respecto al anillo de ciclopropilo (B), y el grupo 1 (A') está presente ( $X = 1$ ) y dicho grupo (A') está en la posición meta o para con respecto al anillo de ciclopropilo, donde (A) es un grupo fenilo. Preferentemente, el grupo (A') está en la posición para con respecto al anillo de ciclopropilo, donde dicho grupo (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi puede tener 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,

heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinito. Preferentemente, los 0, 1, o 2 sustituyentes en (A') se seleccionan independientemente entre halo y haloalquilo.

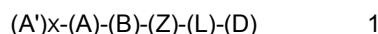
**[0049]** Los compuestos de Fórmula 1, cuando (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo (indicado como "(carbocíclico)" a continuación) tiene una estructura general de:

5



**[0050]** En una realización de este primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

10



donde:

15

(A) es un grupo heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente; cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes (por ejemplo, 0, 1, o 2 sustituyentes) seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinito; X es 0, 1, 2 o 3;

20

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

25

(Z) es  $-\text{NH}-$ ; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) y a un átomo de hidrógeno;

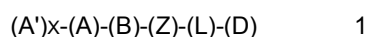
(L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

30

(D) es un cicloalquilo unido covalentemente a (L) o a (Z) cuando (L) es un enlace sencillo, y (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos: N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina; y trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina.

**[0051]** En otra realización de este primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

35



40 donde:

(A) es un grupo heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente; cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes (por ejemplo, 0, 1, o 2 sustituyentes) seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinito; X es 0, 1, 2 o 3;

45

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

50

(Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (D) y a un átomo de hidrógeno;

(L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador es un enlace sencillo;

(D) es benzocicloalquilo unido covalentemente a (Z), y (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi; con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:

55

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

**[0052]** En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el primer aspecto y realizaciones relacionadas. Las realizaciones preferidas del compuesto de Fórmula 1 para su uso en la composición de este segundo aspecto se definen en el presente documento a continuación en este segundo aspecto de la invención.

60

**[0053]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (A) es un grupo arilo. En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene X=1 y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0054]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (A) es un grupo fenilo. En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene X=1 y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0055]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es 1 o 2.

**[0056]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es 1; y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0057]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (A) es un heteroarilo.

**[0058]** En una realización del primer aspecto de la realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (A) es un heteroarilo elegido entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo.

**[0059]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (L) es un enlazador elegido entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene X=1 y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0060]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (L) es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En una realización preferida, dicho compuesto de Fórmula 1 tiene X=1 y (A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho grupo arilo o arilalcoxi tiene 0 o 1 sustituyente elegido entre halo y haloalquilo.

**[0061]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B) y donde (A) y (Z) están en la orientación trans con respecto al anillo de ciclopropilo (B).

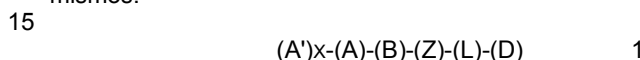
**[0062]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde (B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B), y donde (A) y (Z) están en la orientación trans con respecto al anillo de ciclopropilo (B), y donde el grupo 1 (A') está presente (X = 1) y dicho grupo (A') está en la posición meta o para con respecto al anillo de ciclopropilo, donde (A) es un grupo fenilo. Preferentemente, el grupo (A') está en la posición para con respecto al anillo de ciclopropilo, donde dicho grupo (A') se selecciona entre arilo (por ejemplo, fenilo) y arilalcoxi (por ejemplo, benciloxi) donde dicho grupo arilo o arilalcoxi puede tener 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinilo. Preferentemente, se seleccionan 0, 1, o 2 sustituyentes en (A') entre halo y haloalquilo.

**[0063]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 elegido entre:

N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 6-metoxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 6-cloro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-fenilciclopropil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 7-metoxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina;  
 N-((trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 6-metoxi-N-((trans)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-trans-(2-ciclohexiletil)-2-fenilciclopropanamina;

- (Trans)-N-(3-ciclohexilpropil)-2-fenilciclopropanamina;  
 (Trans)-N-(2-cicloheptiletil)-2-fenilciclopropanamina;  
 (Trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina;  
 N-((trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 5 (Trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina;  
 (Trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina;  
 (Trans)-N-(2-ciclohexiletil)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropanamina;  
 N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina; y  
 10 1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)ciclopropanocarboxamida; o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

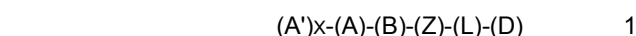
**[0064]** En una realización específica del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



donde:

- 20 (A) es un grupo heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente; cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi, ciano, donde (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo;  
 25 X es 0, 1, 2 o 3;  
 (B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);  
 (Z) es -NH-; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) y a un átomo de hidrógeno;  
 30 (L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 (D) es un grupo cicloalquilo unido covalentemente a (L), y (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica  
 35 que comprende un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

**[0065]** En una realización específica del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



donde:

- 45 (A) es un grupo heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente; (A'), si está presente, se selecciona entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi, ciano, donde (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo;  
 50 X es 0, 1, 2 o 3;  
 (B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);  
 (Z) es -NH-; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L), y a un átomo de hidrógeno;  
 55 (L) es un enlazador que links (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 (D) se une covalentemente a (L), donde (D) es un grupo cicloalquilo elegido entre ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. Preferentemente, los sustituyentes en (D) se seleccionan independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$  y  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ . En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

65 **[0066]** Aún en otra realización específica del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o

un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

(A')X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D) 1

5

donde:

(A) es un grupo heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A');

10 (A') se selecciona entre un grupo arilo o arilalcoxi, donde (A') se sustituye con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y haloalquilo; X es 1;

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

(Z) es -NH-; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) o a (D) cuando (L) es un enlace sencillo y a un átomo de hidrógeno;

15 (L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

20 (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo se une covalentemente a (L) o a (Z) cuando (L) es un enlace sencillo, y donde (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 **[0067]** En otra realización específica del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o una sal o solvato farmacéuticamente de los mismos:

(A')X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D) 1

donde:

30

(A) es un grupo fenilo unido covalentemente a (B) y a (A');

(A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho arilo o arilalcoxi se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo y haloalquilo;

X es 1;

35 (B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B), donde los grupos (A) y (Z) están en la orientación trans con respecto al anillo de ciclopropilo (B);

(Z) es -NH-; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (D) y a un átomo de hidrógeno;

40 (L) es un enlazador que es un enlace covalente individual que enlaza (Z) y (D);

(D) es benzocicloalquilo unido covalentemente a (Z), y (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

**[0068]** En una realización del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

50 (A')x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D) 1

donde:

(A) es un heteroarilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente;

55 cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde cada (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfonilo;

X es 0, 1, 2 o 3;

60 (B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

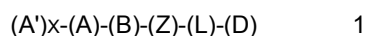
(Z) es -NH-; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) o a (D) cuando (L) es un enlace sencillo, y a un átomo de hidrógeno;

65 (L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

(D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo se une covalentemente a (L) o a (Z) cuando (L) es un enlace sencillo, y donde a (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

**[0069]** En un segundo aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o afección, que comprende el método de administrar, a un paciente (preferentemente un ser humano) en necesidad de tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable. Este aspecto también se refiere a un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso como un medicamento.

**[0070]** En un tercer aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método de inhibición de la actividad LSD1 que comprende administrar, a un paciente (preferentemente un ser humano) en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



donde:

(A) es un heteroarilo o arilo unido covalentemente a (B) y a (A') si está presente; cada (A'), si está presente, se une covalentemente a (A) y se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde cada (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo; X es 0, 1, 2 o 3;

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes de carbono de (B);

(Z) es -NH-; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) o a (D) cuando (L) es un enlace sencillo y a un átomo de hidrógeno;

(L) es un enlazador que enlaza covalentemente (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

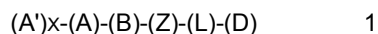
(D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo se une covalentemente a (L) o a (Z) cuando (L) es un enlace sencillo, y donde (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi;

y un portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para inhibir la actividad LSD1. Este aspecto puede reformularse como un compuesto de Fórmula 1 como en el presente documento definido para su uso como un inhibidor de LSD1. Este aspecto también puede reformularse como un compuesto de Fórmula 1 para sus uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a LSD1. En un aspecto relacionado, se proporcionan los compuestos para uso en un método para tratar a un individuo (preferentemente un ser humano), que comprende dicho proceso identificar un individuo en necesidad de tratamiento y administración a dicho individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. Las realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula 1 para su uso en la composición y el método de este cuarto aspecto de la invención son como se han definido anteriormente en el presente documento en el primer aspecto de la invención.

**[0071]** En un cuarto aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir el cáncer, que comprende el método de administrar, a un paciente (preferentemente un ser humano) en necesidad de tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente en el primer o segundo aspecto de la invención o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable. Este aspecto puede reformularse como un compuesto de Fórmula 1 como se ha definido anteriormente en el primer o segundo aspecto de la invención o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer. Preferentemente, el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer testicular y cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer sanguíneo. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 es una cantidad suficiente para inhibir

LSD1.

**[0072]** En una realización del cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer:



donde:

10

(A) es un grupo fenilo unido covalentemente a (B) y a (A');  
(A') se selecciona entre arilo y arilalcoxi, donde dicho arilo o arilalcoxi tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y haloalquilo;

X es 1;

15

(B) es un anillo de ciclopropilo que se une covalentemente a (A) y a (Z), donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B) y donde los grupos (A) y (Z) están en la orientación trans con respecto al anillo de ciclopropilo (B);

(Z) es -NH-; en consecuencia, (Z) es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a (B), a (L) y a un átomo de hidrógeno;

20

(L) es un enlazador que enlaza (Z) y (D), donde dicho enlazador se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

(D) es un grupo cicloalquilo unido covalentemente a (L), y (D) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer que comprende un compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Incluso en un aspecto más específico, el cáncer se selecciona entre próstata, testicular, cerebro, colorectal, pulmón, mama, piel y sanguíneo. 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 sanguíneo (por ejemplo, leucemia). En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de mama. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer colorectal.

25

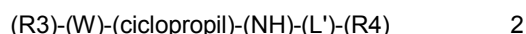
30

**[0073]** En un quinto aspecto, la invención proporciona un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, que comprende el método de seleccionar o proporcionar un compuesto que es una heteroarilciclopropilamina sustituida o una arilciclopropilamina sustituida, y que determina la capacidad del compuesto para inhibir LSD1 y MAO-A y/o MAO-B, donde un compuesto que inhibe LSD1 en mayor medida que MAO-A y/o MAO-B se identifica como un inhibidor selectivo de LSD1.

35

**[0074]** De acuerdo con este quinto aspecto de la invención, una heteroarilciclopropilamina sustituida o una arilciclopropilamina sustituida se define como sigue a continuación en la Fórmula 2:

40



donde:

45

(R3) esté presente o no esté presente, cuando (R3) esté presente, se selecciona entre arilalquilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclicilalquilo y heterociclicilalcoxi, donde dicho grupo (R3) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, carbocicilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterocicilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo y C-amido y dicho grupo (R3) se une covalentemente a (W);

50

55

(W) es un grupo arilo o heteroarilo unido covalentemente a (R3) y a (ciclopropilo), donde dicho (W) tiene 0, 1, o 2 sustituyentes, que no incluyen (R3) y (ciclopropilo), sustituyentes que se seleccionan independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, carbocicilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterocicilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo y C-amido;

60

(ciclopropilo) es un grupo ciclopropilo unido covalentemente a (W) y al nitrógeno de (NH);

65

(NH) es un grupo -NH- (es decir, nitrógeno unido covalentemente a un átomo de hidrógeno), donde el nitrógeno se une covalentemente a (ciclopropilo) y a (L') o a (R4) cuando (L') es un enlace sencillo;



(L') es un enlazador de fórmula  $-(CH_2)_n-$  donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y donde además (L') se une covalentemente al nitrógeno de (NH) y a (R4); y

- 5 (R4) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo se une covalentemente a (L') o a (Z) cuando (L') es un enlace sencillo, donde dicho grupo (R4) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterociclilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo y C-amido.

15 **[0075]** De acuerdo con el quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula 2 que es un inhibidor selectivo de LSD1. El inhibidor selectivo de LSD1 identificado mediante el método de esta realización se usa para preparar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho inhibidor selectivo de LSD1 de fórmula 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo que necesite dicho tratamiento. De acuerdo con esta realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para  
20 inhibir de manera selectiva a LSD1.

**[0076]** Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula 1 o 2 que es un inhibidor selectivo de LSD1. Los inhibidores selectivos de LSD1 tienen valores de  $K_i$  para LSD1 que son al menos 2 veces menores que el valor de  $K_i$  para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de esta realización, el valor de  $K_i$  de LSD1 es al menos 5 veces menor que el valor de  $K_i$  para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de esta realización, el valor de  $K_i$  de LSD1 es al menos 10 veces menor que el valor de  $K_i$  para MAO-A y/o MAO-B. En una realización de la invención, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor selectivo de LSD1 de fórmula 1 o 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar y/o prevenir una enfermedad en un individuo. En un aspecto, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición a un individuo en una cantidad suficiente para prevenir o tratar una enfermedad. En un aspecto más específico, la enfermedad es cáncer. En un aspecto aún más específico, la enfermedad es un cáncer seleccionado entre cáncer de próstata, de testículos, de cerebro, colorrectal, de pulmón, de mama, de piel, y sanguíneo. 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 un cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia). En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de mama. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de colon.

**[0077]** De acuerdo con el quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula 2 que es un inhibidor dual de LSD1 y MAO-B. El inhibidor dual de LSD1/MAO-B identificado mediante el método de esta realización  
40 puede usarse para preparar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho inhibidor dual de LSD1/MAO-B de fórmula 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo que necesite dicho tratamiento. De acuerdo con esta realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para inhibir a MAO-B y a LSD1.

45 **[0078]** Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula 1 o 2 que es un inhibidor dual de LSD1 y de MAO-B. Preferentemente, los inhibidores duales de LSD1/MAO-B tienen valores de  $K_i$  para LSD1 y MAO-B que son al menos 2 veces menores que el valor de  $K_i$  para MAO-A. En un aspecto de esta realización, los valores de  $K_i$  de LSD1 y MAO-B son al menos 5 veces menores que el valor de  $K_i$  para MAO-A. En un aspecto de esta realización, los valores de  $K_i$  de LSD1 y MAO-B son al menos 10 veces menores que el valor de  $K_i$  para MAO-A.

**[0079]** Estudios recientes han relacionado a LSD1 con la infección y reactivación vírica. En particular, se ha demostrado que los inhibidores farmacológicos de LSD1, tales como parnate y el *knockdown* de LSD1 con ARNpi  
55 causó una infectividad vírica reducida y una reactivación reducida después de la latencia (Liang et al. (2009) Nat. Med. 15:1312-1317). Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir las infecciones víricas. Además, se cree que los compuestos de la invención pueden tratar o prevenir la reactivación vírica después de la latencia.

60 **[0080]** Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir una infección vírica, comprendiendo el método administrar a un individuo (preferentemente un ser humano) un compuesto de fórmula 1 tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Por consiguiente, la invención también proporciona un compuesto de fórmula 1 tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de los aspectos y  
65 realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento

prevención de una infección vírica. En una realización preferida, la infección vírica es una infección por herpesvirus. En una realización aún más preferida, la infección por herpesvirus está causada por y/o asociada con un herpesvirus seleccionado entre HSV-1, HSV-2, y el virus de Epstein-Barr. En un aspecto de esta realización, la infección vírica está causada por y/o asociada con el VIH.

5

**[0081]** En una realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir la reactivación vírica después de la latencia, comprendiendo el método administrar a un individuo (preferentemente un ser humano) un compuesto de fórmula 1 tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Por consiguiente, la

10

invención también proporciona un compuesto de fórmula 1 tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento prevención de la reactivación vírica después de la latencia. En una realización preferida, el virus que se reactiva es un herpesvirus. En una realización aún más preferida, el herpesvirus que se reactiva se selecciona entre HVS-1, HSV-2, y el virus de Epstein-Barr. En un aspecto de esta realización, el virus que se reactiva es el VIH.

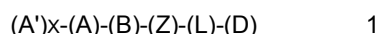
15

**[0082]** Los compuestos de la invención de Fórmula 1 o 2 no incluyen cualquiera de: N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina (que corresponde al n.º de reg. CAS 802594-05-4); 10,11-dihidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina (que corresponde al n.º de reg. CAS 749796-68-7); y

20

trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina (que corresponde al n.º de reg. CAS 32751-99-8).

**[0083]** En una realización específica adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1:



25

o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0084]** también se proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las entidades anteriormente mencionadas y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere adicionalmente al compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer. Además, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer, que comprende el método de administrar, a un paciente (preferentemente un ser humano) en necesidad de tal tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula 1 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las entidades anteriormente mencionadas y un portador farmacéuticamente aceptable. El cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de cerebro, cáncer colorectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel o cáncer sanguíneo.

30

35

**[0085]** Para esta realización específica, las definiciones y definiciones preferidas de los grupos comprendidos en la Fórmula 1 se explicarán a continuación.

40

**[0086]** (A) es heteroarilo o arilo.

**[0087]** Debe apreciarse que los términos "heteroarilo" y "arilo" no se refieren necesariamente a grupos monovalentes. Por consiguiente, si X es diferente de 0, entonces el resto (A) se une covalentemente al resto (B) y a restos X (A'), como se indica en la Fórmula 1.

45

**[0088]** En un aspecto preferido de esta realización específica, (A) es arilo (tal como, por ejemplo, fenilo, naftilo o antraceno) o, más preferentemente, (A) es fenilo o naftilo o, incluso más preferentemente, (A) es fenilo.

50

**[0089]** En un aspecto preferido adicional de esta realización específica, (A) es heteroarilo (tal como, por ejemplo, tiofenilo (es decir, tienilo), benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantiinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalzinilo, naftiridinilo, quinozalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acrinidinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocoumarina, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, bencimidazolilo, 2-oxindolilo o 2 oxobencimidazolilo) o, más preferentemente, (A) se selecciona entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo.

55

**[0090]** Cada (A'), si está presente, se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde cada uno de los grupos (A') anteriormente mencionados se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinilo. Debe entenderse que, si (A') se sustituye con 0 sustituyentes, el grupo (A') respectivo está sin sustituir (es decir, sustituido con hidrógeno).

60

65

- [0091]** Preferentemente, cada (A'), si está presente, se selecciona independientemente entre arilo, arilalquilo, ariloxi y arilalcoxi, más preferentemente entre arilo y arilalcoxi, donde dicho arilo, dicho arilalquilo, dicho ariloxi o dicho arilalcoxi se sustituye con 0, 1, 2 o 3 (preferentemente, 0, 1, o 2; más preferentemente, 0 o 1) sustituyentes. Dichos sustituyentes se seleccionan independientemente cada uno entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo. Preferentemente, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente cada uno entre halo, haloalquilo, alquilo, alcoxi, ciano, sulfonilo y sulfínilo. Más preferentemente, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente cada uno entre halo y haloalquilo.
- 10 **[0092]** Más preferentemente, cada (A'), si está presente, se selecciona independientemente entre fenilo, benciloxi y fenetiloxi, donde dicho fenilo, dicho benciloxi o dicho fenetiloxi se sustituye con 0, 1, 2 o 3 (preferentemente, 0, 1, o 2; más preferentemente, 0 o 1) sustituyentes. Dichos sustituyentes se seleccionan independientemente cada uno entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfínilo. Preferentemente, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente cada uno entre halo, haloalquilo, alquilo, alcoxi, ciano, sulfonilo y sulfínilo. Más preferentemente, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente cada uno entre halo y haloalquilo.
- 15 **[0093]** X es 0, 1, 2 o 3. Debe entenderse que, si X es 0, el grupo (A) no se une a ningún grupo (A') sino al hidrógeno.
- 20 **[0094]** En un aspecto preferido de esta realización específica, X es 1, 2 o 3 o, más preferentemente, X es 1 o 2 o, incluso más preferentemente, X es 1.
- [0095]** En un aspecto preferido adicional de esta realización específica, X es 0 o 1 o, más preferentemente, X es 0.
- 25 **[0096]** Si X es 1 y (A) es fenilo, entonces (A') está preferentemente en la posición meta position o en la posición para (más preferentemente, en la posición para) con respecto al anillo de ciclopropilo (B).
- [0097]** (B) es un anillo de ciclopropilo. Los restos (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono del anillo de ciclopropilo (B). Preferentemente, (A) y (Z) están en la orientación trans con respecto al anillo de ciclopropilo (B).
- 30 **[0098]** (Z) es  $-\text{NH}-$ , es decir un grupo  $-\text{N}(\text{H})-$ .
- [0099]** (L) se selecciona entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .
- 35 **[0100]** Preferentemente, (L) se selecciona entre un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Más preferentemente, (L) es un enlace sencillo o  $-\text{CH}_2-$ . Incluso más preferentemente, (L) es un enlace sencillo. En una realización preferida adicional, (L) es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .
- 40 **[0101]** (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo; preferentemente, (D) es cicloalquilo (que se selecciona preferentemente entre ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo) o benzocicloalquilo (que se selecciona preferentemente entre indilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y benzocicloheptilo, y más preferentemente elegido entre indilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). Dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo (o, en consecuencia, dicho cicloalquilo) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi, preferentemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$  y  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$ .
- 45 **[0102]** Se debe entender que, si dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo (o, en consecuencia, dicho cicloalquilo) tiene 0 sustituyentes, después el grupo respectivo está sin sustituir (es decir, sustituido con hidrógeno).
- 50 **[0103]** En un aspecto preferido de esta realización específica, dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo (o, en consecuencia, dicho cicloalquilo) está sin sustituir.
- [0104]** En un aspecto preferido adicional de esta realización específica, dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo (o, en consecuencia, dicho cicloalquilo) tiene 1, 2 o 3 sustituyentes, más preferentemente 1 o 2 sustituyentes e incluso más preferentemente 1 sustituyente, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi, preferentemente entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$  y  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ .
- 55 **[0105]** La presente invención también abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos alternativos anteriores. Por consiguiente, en un aspecto: (A) es arilo o, más preferentemente, (A) es fenilo o naftilo o, incluso más preferentemente, (A) es fenilo; X es 1,2 o 3 o, más preferentemente, X es 1 o 2 o, incluso más preferentemente, X es 1; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo está sin sustituir. En otro aspecto: (A) es arilo o, más preferentemente, (A) es fenilo o naftilo o, incluso más preferentemente, (A) es fenilo; X es 1,2 o 3 o, más preferentemente, X es 1 o 2 o, incluso más
- 60  
65

preferentemente, X es 1; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 sustituyentes, más preferentemente 1 o 2 sustituyentes, e incluso más preferentemente 1 sustituyente, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi, 5 preferentemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otro aspecto: (A) es arilo o, más preferentemente, (A) es fenilo o naftilo o, incluso más preferentemente, (A) es fenilo; X es 0 o 1 o, más preferentemente, X es 0; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo está sin sustituir. En otro aspecto: (A) es arilo o, más preferentemente, (A) es fenilo o naftilo o, incluso más preferentemente, (A) es fenilo; X es 0 o 1 o, más preferentemente, X es 0; y (D) es un grupo 10 carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 sustituyentes, más preferentemente 1 o 2 sustituyentes, e incluso más preferentemente 1 sustituyente, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi, preferentemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otro aspecto: (A) es heteroarilo o, más preferentemente, (A) se selecciona entre piridilo, 15 pirimidinilo y tiofenilo; X es 1, 2 o 3 o, más preferentemente, X es 1 o 2 o, incluso más preferentemente, X es 1; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo está sin sustituir. En otro aspecto:

(A) es heteroarilo o, más preferentemente, (A) se selecciona entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo; X es 1, 2 o 3 o, más preferentemente, X es 1 o 2 o, incluso más preferentemente, X es 1; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 sustituyentes, más preferentemente 1 o 2 sustituyentes, e incluso más preferentemente 1 sustituyente, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi, preferentemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y 25 -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otro aspecto: (A) es heteroarilo o, más preferentemente, (A) se selecciona entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo; X es 0 o 1 o, más preferentemente, X es 0; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo está sin sustituir. En otro aspecto: (A) es heteroarilo o, más preferentemente, (A) se selecciona entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo; X es 0 o 1 o, más preferentemente, X es 0; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 sustituyentes, más preferentemente 1 o 2 30 sustituyentes, e incluso más preferentemente 1 sustituyente, donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi, preferentemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

35 **[0106]** En esta realización específica se excluyen los siguientes compuestos: N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina; 10,11-dihidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina; y trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina.

#### Definiciones

40 **[0107]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo acíclico, alifático ( es decir no aromático) saturado (es decir, un grupo que consiste en átomos de carbono y átomos de hidrógeno), que incluye grupos de cadena lineal y/o cadena ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo 45 dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono), y que no comprende dobles enlaces carbono-carbono ni triples enlaces carbono-carbono. Preferentemente, el "alquilo" tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, el "alquilo" tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluso más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

50 **[0108]** Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo acíclico, alifático, insaturado que incluye grupos de cadena lineal y/o cadena ramificada, que comprenden al menos un doble enlace carbono-carbono, y que no comprenden triples enlaces carbono-carbono. En una definición más específica, el grupo alqueno se define adicionalmente como que tiene de 2 a 20 átomos de carbono. En otra definición más específica, es 55 un alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Aún en otra definición más específica, es un alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y aún en otra definición más específica, es un alqueno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

60 **[0109]** Como se usa en el presente documento, el término "alquino" se refiere a un hidrocarburo acíclico, alifático, insaturado que incluye grupos de cadena lineal y/o cadena ramificada, que comprenden al menos un triple enlace carbono-carbono y que comprenden opcionalmente uno o más dobles enlaces carbono-carbono. En una definición más específica, el grupo alquino se define adicionalmente como que tiene de 2 a 20 átomos de carbono. En otra definición más específica, es un alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Aún en otra definición más específica, es un alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y aún en otra definición más específica, es un 65 alquino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

**[0110]** Como se usa en el presente documento, el término "halo" se refiere a cloro, flúor, bromo y yodo.

**[0111]** Como se usa en el presente documento, el término "hidro" se refiere a un átomo de hidrógeno (grupo -H).

5 **[0112]** Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, donde "alquilo" tiene el significado proporcionado anteriormente.

**[0113]** Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con 1 a 6 grupos halo. En una realización específica, haloalquilo es un grupo -CX<sub>3</sub> donde X es un grupo halo. Los grupos halo  
10 pueden seleccionarse independientemente. En una realización más específica, haloalquilo es un grupo -CF<sub>3</sub>.

**[0114]** Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con 1 a 6 grupos halo. En una realización específica, haloalquilo es un grupo -OCX<sub>3</sub> donde X es un grupo halo. Los grupos halo  
15 pueden seleccionarse independientemente. Preferentemente el halo es flúor.

**[0115]** Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo -O-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es como se define en el presente documento a continuación.

**[0116]** Como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo, donde el grupo arilo  
20 es como se define en el presente documento a continuación.

**[0117]** Como se usa en el presente documento, el término "heteroariloxi" se refiere a un grupo -O-heteroarilo, donde el grupo heteroarilo es como se define en el presente documento a continuación.

25 **[0118]** Como se usa en el presente documento, el término "mercapto" se refiere a un grupo -SH.

**[0119]** Como se usa en el presente documento, el término "alquiltio" se refiere a un grupo -S-alquilo, donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

30 **[0120]** Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquiltio" se refiere a un grupo -S-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es como se define en el presente documento a continuación.

**[0121]** Como se usa en el presente documento, el término "ariltio" se refiere a un grupo -S-arilo, donde el grupo arilo es como se define en el presente documento a continuación.  
35

**[0122]** Como se usa en el presente documento, el término "heteroariltio" se refiere a un grupo -S-heteroarilo donde el grupo heteroarilo es como se define en el presente documento a continuación.

**[0123]** Como se usa en el presente documento, el término "carbonilo" se refiere a un grupo -C(=O)R", donde R" es como se define en el presente documento a continuación.  
40

**[0124]** A menos que se especifique otra cosa, R" se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y heterociclilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo), donde dichos hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se  
45 definen en el presente documento.

**[0125]** Como se usa en el presente documento, el término grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo como se ha definido anteriormente en el presente documento, donde R" es hidrógeno.

50 **[0126]** Como se usa en el presente documento, el término "amido" se refiere a un grupo -C(=O)NH<sub>2</sub>-.

**[0127]** Como se usa en el presente documento, el término grupo "cicloetona" se refiere a un grupo cicloalquilo como se define en el presente documento a continuación, donde uno de los átomos de carbono que forman el anillo tiene un "=O" unido a él, es decir, uno de los átomos de carbono del anillo del grupo cicloalquilo es un grupo -C(=O)-.  
55

**[0128]** Como se usa en el presente documento, el término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo -C(=S)R", donde R" es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

**[0129]** Como se usa en el presente documento, la expresión "O-carboxi" se refiere a un -OC(=O)R", donde R" es como se ha definido anteriormente en el presente documento.  
60

**[0130]** Como se usa en el presente documento, la expresión "C-carboxi" se refiere a un grupo -C(=O)OR", donde R" es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

65 **[0131]** Como se usa en el presente documento, el término "éster" se refiere a un grupo C-carboxi como se ha definido

anteriormente en el presente documento o una molécula que comprende tal grupo, donde R" es como se ha definido anteriormente en el presente documento y R" no es hidrógeno.

5 **[0132]** Como se usa en el presente documento, la expresión "sal C-carboxi" se refiere a un grupo  $-C(=O)O^+M^+$  o una molécula que comprende tal grupo, donde  $M^+$  se selecciona entre el grupo que consiste en litio, sodio, magnesio, calcio, potasio, bario, hierro, cinc y amonio cuaternario, y además donde el " + " en  $M^+$  no refleja el número real de cargas positivas de las que depende del ión respectivo.

**[0133]** Como se usa en el presente documento, el término "acetilo" se refiere a un grupo  $-C(=O)CH_3$ .

10 **[0134]** Como se usa en el presente documento, el término "carboxialquilo" se refiere a un grupo  $-(CH_2)_rC(=O)OR^"$ , donde r es 1 a 6 y R" es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

15 **[0135]** Como se usa en el presente documento, la expresión "sal carboxialquilo" se refiere a un grupo  $-(CH_2)_rC(=O)O^+M^+$  o una molécula que comprende tal grupo, donde r es de 1 a 6 y  $M^+$  se selecciona entre el grupo que consiste en litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, bario, hierro, cinc y amonio cuaternario y donde adicionalmente el " + " en  $M^+$  no refleja el número real de cargas positivas de las que depende del ión respectivo.

20 **[0136]** Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi como se ha definido anteriormente en el presente documento, donde R" es hidrógeno.

**[0137]** Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a un grupo  $-C\equiv N$ .

**[0138]** Como se usa en el presente documento, el término "cianato" se refiere a un grupo  $-OCN$ .

25 **[0139]** Como se usa en el presente documento, el término "isocianato" se refiere a un grupo  $-NCO$ .

**[0140]** Como se usa en el presente documento, el término "tiocianato" se refiere a un grupo  $-SCN$ .

30 **[0141]** Como se usa en el presente documento, el término "isotiocianato" se refiere a un grupo  $-NCS$ .

**[0142]** Como se usa en el presente documento, el término "sulfinilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)R^"$ , R" es un alquilo  $C_1-C_6$ .

35 **[0143]** Como se usa en el presente documento, el término "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2R^"$ , R" es un alquilo  $C_1-C_6$ .

**[0144]** Como se usa en el presente documento, el término "sulfonamido" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2NR_{17}R_{18}$ , donde  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son como se definen en el presente documento a continuación.

40 **[0145]** A menos que se especifique otra cosa,  $R_{17}$  y  $R_{18}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, carbociclilo, heterociclilo,  $-(CH_2)$ arilo,  $-(CH_2)$ carbociclilo y  $-(CH_2)$ heterociclilo, donde hidrógeno, alquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento, y donde además dichos alquilo, arilo, carbociclilo, heterociclilo,  $-(CH_2)$ arilo,  $-(CH_2)$ carbociclilo y  $-(CH_2)$ heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente. En un aspecto de las realizaciones proporcionadas en el presente documento, dichos grupos se seleccionan entre  $R_{17}$  y  $R_{18}$  están sin  
45 sustituir.

50 **[0146]** Como se usa en el presente documento, el término "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo  $-N(R_{17})S(=O)_2CX_3$ , donde X es un grupo halo como se ha definido anteriormente en el presente documento y  $R_{17}$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

**[0147]** Como se usa en el presente documento, el término "O-carbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=O)NR_{17}R_{18}$ , donde  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

55 **[0148]** Como se usa en el presente documento, el término "N-carbamilo" se refiere a un grupo  $-N(R_{17})C(=O)OR_{18}$ , donde  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

**[0149]** Como se usa en el presente documento, el término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=S)NR_{17}R_{18}$ , donde  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

60 **[0150]** Como se usa en el presente documento, el término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $-N(R_{17})C(=S)OR_{18}$ , donde  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

**[0151]** Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere a un grupo  $-NH_2$ .

65 **[0152]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilamino" se refiere a un grupo  $-NR_{23}R_{24}$ , donde  $R_{23}$  y

R<sub>24</sub> se seleccionan independientemente entre -H, alquilo C<sub>1-8</sub> (es decir, un alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono) y fenilo.

**[0153]** Como se usa en el presente documento, el término "C-amido" se refiere a un grupo -C(=O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, donde R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son como se han definido anteriormente en el presente documento.

**[0154]** Como se usa en el presente documento, el término "N-amido" se refiere a un grupo -N(R<sub>17</sub>)C(=O)R<sub>18</sub>, donde R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son como se han definido anteriormente en el presente documento.

10 **[0155]** Como se usa en el presente documento, el término "nitro" se refiere a un grupo -NO<sub>2</sub>.

**[0156]** Como se usa en el presente documento, la expresión "amonio cuaternario" se refiere a un grupo -NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, donde R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 **[0157]** Como se usa en el presente documento, el término "metilendioxio" se refiere a un grupo -OCH<sub>2</sub>O-, donde los dos átomos de oxígeno se unen a átomos de carbono del anillo adyacente.

**[0158]** Como se usa en el presente documento, el término "etilenodioxio" se refiere a un grupo -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, donde los dos átomos de oxígeno se unen a átomos de carbono del anillo adyacente.

20

**[0159]** Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo carbocíclico alifático" (o, del mismo modo, "grupo carbocíclico alifático", "carbociclo alifático", "carbocíclico alifático" o "carbociclilo alifático") se refiere a un radical de un anillo de hidrocarburo alifático (es decir, no aromático) (es decir, un anillo de hidrocarburo monocíclico) o de un sistema de anillo de hidrocarburo (es decir, no aromático) que tiene de 2 a 4 anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono del anillo adyacente), donde dicho anillo de hidrocarburo monocíclico tiene de 3 a 8 átomos de carbono y preferentemente está saturado, y donde adicionalmente cada uno de los anillos que forman dicho sistema de anillo de hidrocarburo tienen independientemente de 3 a 8 átomos de carbono y preferentemente está saturado. Por consiguiente, los grupos carbocíclico alifático no abarcan arilo como se define en el presente documento a continuación. Los ejemplos, sin limitarse a, de grupos carbocíclico alifático son cicloalquilos (tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) y cicloalquenos (tales como cicloheptatrienilo, ciclopentenilo o ciclohexadienilo) así como grupos como indano.

**[0160]** Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo, alifático, saturado, cíclico que no comprende ningún doble enlace carbono-carbono o ningún triple enlace carbono-carbono. Preferentemente, el cicloalquilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ciclopentilo o ciclohexilo son grupos cicloalquilo particularmente preferidos.

**[0161]** Como se usa en el presente documento, el término "cicloalqueno" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático, insaturado, cíclico que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono y no comprende ningún triple enlace carbono-carbono. Preferentemente, el cicloalqueno tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos no limitantes de grupos cicloalqueno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno o ciclohepteno.

45 **[0162]** Como se usa en el presente documento, el término "benzocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente en el presente documento, cicloalquilo que se condensa a un anillo de fenilo (es decir, comparte dos átomos de carbono del anillo adyacente con un anillo de fenilo). Son ejemplos no limitantes de benzocicloalquilos, indilo (es decir, 2,3-dihidro-1H-indeno o benzociclopentilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftilo (es decir, tetralino o benzociclohexilo) o benzocicloheptilo. Son ejemplos preferidos de benzocicloalquilo, indilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Se prefiere que el benzocicloalquilo se una al restante de la molécula a través de su resto de cicloalquilo (y no a través de su resto de anillo de fenilo).

**[0163]** Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un anillo o sistema de anillo que tiene entre 1 anillo o de 2 a 4 anillos condensados (preferentemente un anillo monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado conocido o un sistema de anillo bicíclico de 7-10 miembros conocido) que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente (que incluye por ejemplo, cualquier grupo bicíclico donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos se condensa a un anillo de benceno). Los ejemplos no limitantes de grupos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados incluyen grupos tetrahidrofuranilo, piranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, isocromanilo, cromanilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, tetronoilo y tetramoilo. Ejemplo de anillo "heterociclilo" o "heterocíclico" también incluyen, pero sin limitarse a, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, homopiperazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, dioxanilo y dioxolanilo. "Heterociclilo" puede incluir heteroarilos cuando el sistema de electrón pi de un heterociclilo está completamente conjugado.

65

**[0164]** Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un radical de un anillo de hidrocarburo (es decir, un anillo de hidrocarburo monocíclico) o de un sistema de anillo de hidrocarburo que tiene de 2 a 4 anillos condensados, donde dicho anillo de hidrocarburo monocíclico tiene 5 o 6 átomos de carbono y es aromático, y además  
5 donde cada uno de los anillos que forman dicho sistema de anillo de hidrocarburo es aromático y tiene independientemente 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos, sin limitarse a, de grupos arilo son, fenilo, naftalenilo (es decir, naftilo) y antracenoilo. Un arilo particularmente preferido es fenilo.

**[0165]** Como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere a un -O-arilo, donde "arilo" es como se ha  
10 definido anteriormente.

**[0166]** Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un radical de un anillo (es decir, un anillo monocíclico) o de un sistema de anillo que tiene de 2 a 4 anillos, donde dicho anillo monocíclico tiene 5 o 6 miembros y es aromático, y donde adicionalmente cada uno de los anillos que forman dicho sistema de anillo tienen  
15 independientemente 5 o 6 miembros y al menos uno de dichos anillos que forman dicho sistema de anillo es aromático, donde cada uno de dichos miembros (es decir, átomos en el anillo) se selecciona independientemente entre C, CH, N, O, S, y al menos uno de los miembros de cada anillo es N, O, o S. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen tienilo (tiofenilo), benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo (furanilo), isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantiinilo, pirrolilo, que incluye sin limitarse a 2H-pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo (piridinilo), que  
20 incluye sin limitarse a 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinoilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinoilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalzinilo, naftiridinilo, quinoxalinoilo, cinnolinoilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinoilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinoilo, fenazinoilo, isotiazolilo, fenotiazinoilo, isoxazolilo, furazanoilo, fenoxazinoilo, isocoumarina, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, que incluye sin limitarse a pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-3-ilo,  
25 bencimidazolilo, 2-oxindolilo y 2-oxobencimidazolilo. Cuando el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno del anillo, tal átomo de nitrógeno del anillo puede estar en forma de un N-óxido, por ejemplo, un N-óxido de piridilo, N-óxido de pirazinilo y N-óxido de pirimidinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son completamente aromáticos e incluyen, pero sin limitarse a, piridilo, tienilo y pirimidinilo.

**[0167]** Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>  
30 sustituidos con cualquiera de los grupos arilo anteriormente mencionados como se ha definido anteriormente.

**[0168]** Ejemplos no limitantes de grupo arilalquilo incluyen bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

**[0169]** Como se usa en el presente documento, el término "arilalquenoilo" se refiere a un grupo alquenoilo C<sub>2-10</sub> sustituido  
35 con un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono), como se ha definido anteriormente en el presente documento.

**[0170]** Como se usa en el presente documento, el término "arilalquinoilo" se refiere a un grupo alquinoilo C<sub>2-10</sub> sustituido  
40 con un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono), como se ha definido anteriormente en el presente documento.

**[0171]** Como se usa en el presente documento, el término "arilalcoxi" se refiere a cualquiera de los grupos alcoxi C<sub>1-10</sub>  
45 sustituido con cualquiera de los grupos arilo como se definen en el presente documento. Los ejemplos de grupos arilalcoxi incluyen benciloxi y fenetiloxi.

**[0172]** Como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere a oxígeno sustituido con cualquiera de los  
grupos arilo definidos anteriormente.

**[0173]** Como se usa en el presente documento, el término "arilitio" se refiere a un grupo -S-arilo, donde el grupo arilo es  
50 como se ha definido anteriormente en el presente documento.

**[0174]** Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilitio" se refiere a un grupo -S-heteroarilo, donde el  
grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

**[0175]** Como se usa en el presente documento, el término "haloarilo" se refiere a un grupo arilo que se sustituye con 1  
55 a 6 grupos halo, donde el grupo arilo y los grupos halo son como se han definido anteriormente en el presente documento, y donde adicionalmente los grupos halo se seleccionan independientemente.

**[0176]** Como se usa en el presente documento, el término "acilamino" se refiere a un grupo -N(R<sub>17</sub>)C(=O)R<sub>18</sub>, donde  
60 R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son como se han definido anteriormente en el presente documento.

**[0177]** Como se usa en el presente documento, el término "aciloxi" se refiere a un grupo -O-C(=O)R<sub>17</sub>, donde R<sub>17</sub> es  
como se ha definido anteriormente en el presente documento.

65



[0178] Como se usa en el presente documento, el término "heteroariloxi" se refiere a un grupo -O-heteroarilo, donde el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

5 [0179] Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi C<sub>1-10</sub>, como se ha definido anteriormente en el presente documento, sustituido con un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

10 [0180] Tal como se usa en el presente documento, la expresión "prevenir el aumento de un síntoma" se refiere tanto a no permitir que aumente o empeore un síntoma, como a reducir la velocidad de aumento del síntoma. Por ejemplo, puede medirse un síntoma como la cantidad de un marcador de enfermedad concreto, es decir, una proteína (por ejemplo, un biomarcador de cáncer). En otro ejemplo, el síntoma puede ser el deterioro cognitivo. Prevenir un aumento, de acuerdo con la definición proporcionada en el presente documento, significa que la cantidad del síntoma (por ejemplo, proteína o deterioro cognitivo) no aumenta o que la velocidad a la que aumenta se reduce.

15 [0181] Tal como se usa en el presente documento, la expresión "tratar una enfermedad o trastorno" se refiere a frenar o revertir el progreso de la enfermedad. Tratar una enfermedad o trastorno incluye tratar un síntoma y/o reducir los síntomas de la enfermedad.

20 [0182] El "tratamiento de un trastorno o enfermedad" implica que se sospecha o se ha diagnosticado un trastorno o enfermedad en un paciente/sujeto. Un paciente/sujeto sospechoso de padecer un trastorno o enfermedad muestra típicamente síntomas clínicos y/o patológicos específicos que un experto puede atribuir fácilmente a una patología específica (es decir, diagnosticar un trastorno o enfermedad).

25 [0183] El "tratamiento de un trastorno o enfermedad" puede, por ejemplo, dar lugar a una detención de la progresión del trastorno o enfermedad (por ejemplo, el no deterioro de los síntomas) o un retraso en la progresión del trastorno o enfermedad (en caso de que la detención en la progresión sea únicamente de naturaleza transitoria). El "tratamiento de un trastorno o enfermedad" también puede ocasionar una respuesta parcial (por ejemplo, mejora de los síntomas) o una respuesta completa (por ejemplo, la desaparición de los síntomas) del sujeto/paciente que padece el trastorno o enfermedad. La "mejora" de un trastorno o enfermedad puede, por ejemplo, dar lugar a una detención en el progreso del trastorno o enfermedad o un retraso en la progresión del trastorno o enfermedad. Dicha respuesta parcial o completa puede ir seguida de una recidiva. Debe entenderse que un sujeto/paciente puede experimentar una amplia gama de respuestas a un tratamiento (por ejemplo, las respuestas ilustrativas descritas anteriormente en el presente documento).

35 [0184] El tratamiento de un trastorno o enfermedad puede, entre otras cosas, comprender el tratamiento curativo (preferentemente dando lugar a una respuesta completa y en última instancia a la curación del trastorno o enfermedad) y el tratamiento paliativo (incluyendo el alivio sintomático).

40 [0185] Tal como se usa en el presente documento, la expresión "prevenir una enfermedad o trastorno" se refiere a frenar la enfermedad o la aparición de la enfermedad o los síntomas de la misma. Prevenir una enfermedad o trastorno puede incluir detener la aparición de la enfermedad o de los síntomas de la misma.

45 [0186] Por ejemplo, un paciente/sujeto que se sospecha que es propenso a padecer un trastorno o enfermedad tal como se ha definido en el presente documento puede, particularmente, beneficiarse de la prevención del trastorno o enfermedad. El sujeto/paciente puede tener sensibilidad o predisposición a un trastorno o enfermedad, incluyendo, pero sin limitación, una predisposición hereditaria. Dicha predisposición puede determinarse mediante ensayos convencionales usando, por ejemplo, marcadores genéticos o indicadores fenotípicos. Debe entenderse que un trastorno o enfermedad que se vaya a prevenir de acuerdo con la presente invención no se ha diagnosticado o no puede diagnosticarse en el paciente/sujeto (por ejemplo, el paciente/sujeto no muestra ningún síntoma clínico o patológico). Por lo tanto, el término "prevención" comprende el uso de compuestos de la presente invención antes de que pueda diagnosticarse o determinarse cualquier síntoma clínico y/o patológico o de que pueda diagnosticarse o determinarse por el médico tratante.

55 [0187] Tal como se usa en el presente documento, la expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta, tal como una cápsula o comprimido adecuado como dosificación unitaria para un paciente humano. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula 1 o 2, que se ha descubierto o se cree que produce el perfil farmacocinético deseado que proporciona el efecto terapéutico deseado. La unidad de dosificación está compuesta de un compuesto de fórmula 1 asociado con al menos un vehículo, sal o excipiente farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

60 [0188] Como se usa en el presente documento, el término "dosis" o "dosificación" se refiere a la cantidad de principio activo que un individuo toma o se administra de una vez. Por ejemplo, una dosis de 40 mg de un compuesto de Fórmula 1 o 2 se refiere a, en el caso de un régimen de dosificación de dos veces diarias, una situación en la que el individuo toma 40 mg de un compuesto de Fórmula 1 o 2 dos veces al día, por ejemplo, 40 mg por la mañana y 40 mg por la noche. La dosis de 40 mg de un compuesto de Fórmula 1 o 2 puede dividirse en dos o más unidades de

dosificación, por ejemplo, dos unidades de dosificación de 20 mg de un compuesto de Fórmula 1 o 2 en forma de comprimidos o dos unidades de dosificación de 20 mg de un compuesto de Fórmula 1 o 2 en forma de cápsula.

**[0189]** Como se usa en el presente documento, un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede convertirse, en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis al compuesto específico o a una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

**[0190]** Como se usa en el presente documento, un "metabolito farmacéuticamente activo" pretende indicar un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la materia y sus actividades determinadas usando pruebas, tales como las descritas en el presente documento.

**[0191]** Como se usa en el presente documento, una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y las bases libres del compuesto específico y que no es biológica o de otra manera indeseable. Un compuesto para su uso en la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos grupos funcionales, y en consecuencia reaccionan cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables ejemplares, incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tal como sales que incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrofosfatos, dihidrofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolates, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxi-butilatos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

**[0192]** Como se usa en el presente documento, un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a sustancias no API (API se refiere a Ingrediente Farmacéuticamente Activo) tales como desintegrantes, aglutinantes, rellenos y lubricantes usados en la formulación de productos farmacéuticos. Son generalmente seguros para su administración a seres humanos de acuerdo con las normas gubernamentales establecidas, que incluyen las promulgadas por la United States Food and Drug Administration y la European Medical Agency.

**[0193]** La presente invención también abarca formas sólidas de los compuestos de Fórmula 1 o 2 en cualquier forma solvatada, que incluyen por ejemplo solvatos con agua, por ejemplo hidratos o con disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, metanol, etanol o acetonitrilo, es decir como un metanolato, etanolato o acetonitrilato, respectivamente; o en forma de cualquier polimorfo.

**[0194]** Además, los compuestos de Fórmula 1 o 2 pueden contener átomos de carbono asimétricos y pueden por lo tanto existir en formas racémicas y ópticamente activas. Por lo tanto, los isómeros ópticos o enantiómeros, racematos, tautómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula 1 o 2 también se abarcan en la presente invención. Los métodos de la presente invención incluyen el uso de todos tales isómeros y mezclas de los mismos. Los métodos de separación de mezclas enantioméricas y diastereoméricas son bien conocidos por un experto en la materia. Además, las formas racémicas pueden resolverse mediante métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos usando métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización. La presente invención abarca forma racémica aislada u ópticamente activa de compuestos descritos en la Fórmula 1 o 2, o cualquier mezcla de los mismos. En un aspecto, los compuestos de la invención tienen una configuración trans alrededor del anillo de ciclopropilo como en la trans-fenilciclopropilamina. En un aspecto, los compuestos de la invención tienen una configuración cis alrededor del anillo de ciclopropilo como en la cis-fenilciclopropilamina. En un aspecto preferido, los compuestos de Fórmula 1 o 2 tienen la configuración trans.

**[0195]** Típicamente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula 1 o 2 pueden ser eficaces a una cantidad de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg por día basándose en el peso total del cuerpo. El principio activo puede administrarse una vez, o puede dividirse en una serie de dosis más pequeñas para administrarse a intervalos predeterminados de tiempo. La unidad de dosificación adecuada para cada administración puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 1000 mg.

**[0196]** Debe entenderse que los intervalos de dosificación mostrados anteriormente solamente son a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la invención. La cantidad terapéuticamente eficaz para cada compuesto activo puede variar con factores que incluyen, pero sin limitarse a, la actividad del compuesto usado, la estabilidad del compuesto activo en el cuerpo del paciente, la gravedad de las afecciones a aliviarse, el peso total del paciente tratado, la ruta de administración, la facilidad de absorción, distribución y excreción del compuesto activo por el cuerpo,

la edad y la sensibilidad del paciente a tratar y similares, como será evidente para un experto. La cantidad de administración puede ajustarse según cambian los diversos factores cambian con el tiempo.

5 **[0197]** Para la administración oral, los compuestos activos pueden incorporarse en una formulación que incluye portadores farmacéuticamente 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 desintegrantes (por ejemplo, alginato, Primogel y almidón de maíz) y agentes edulcorantes y saborizantes (por ejemplo, glucosa, sacarosa, sacarina, salicilato de metilo y menta). La formulación puede suministrarse por vía oral en forma de cápsulas de gelatina cerrados o tabletas comprimidas. Las cápsulas y comprimidos pueden  
10 prepararse en cualquiera de las técnicas convencionales. Las cápsulas y comprimidos también pueden recubrirse con diversos recubrimientos conocidos en la técnica para modificar los sabores, sabores, colores y formas de las cápsulas y tabletas. Además, vehículos líquidos tales como aceite graso también pueden incluirse en cápsulas.

15 **[0198]** Las formulaciones orales adecuados también pueden estar en forma de suspensión, jarabe, goma de mascar, oblea, elixir y similares. Si se desea, también pueden incluirse agentes convencionales para la modificación de sabores, sabores, colores y formas de las formas especiales. Además, para la administración conveniente por sonda de alimentación enteral en pacientes que no pueden tragar, los compuestos activos pueden disolverse en un vehículo de aceite vegetal lipofílico aceptable, tal como aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cártamo.

20 **[0199]** Los compuestos activos pueden administrarse parenteralmente en forma de solución o suspensión, o en forma liofilizada capaz de la conversión en una forma de solución o suspensión antes de su uso. En tales formulaciones, pueden usarse diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, tales como agua estéril y tampón de solución salina fisiológica. Otros disolventes convencionales, tampones de pH, estabilizadores, agentes anti-bacterias, tensioactivos, y los antioxidantes pueden incluirse. Por ejemplo, los componentes útiles incluyen cloruro sódico,  
25 acetatos, citratos o fosfatos tampones, glicerina, dextrosa, aceites fijos, parabenos de metilo, polietilenglicol, propilenglicol, bisulfato sódico, alcohol bencílico, ácido ascórbico, y similares. Las formulaciones parenterales pueden almacenarse en los contenedores convencionales, tales como viales y ampollas.

30 **[0200]** Las rutas de administración tópica incluyen nasal, bucal, mucosal, rectal o aplicaciones vaginales. Para la administración tópica, los compuestos activos pueden formularse en lociones, cremas, ungüentos, geles, polvos, pastas, pulverizadores, suspensiones, gotas y aerosoles. Por lo tanto, uno o más agentes espesantes, humectantes y agentes estabilizantes pueden incluirse en las formulaciones. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero sin limitarse a, polietilenglicol, sorbitol, goma de xantana, vaselina, cera de abejas o aceite mineral, lanolina, escualeno y similares. Una forma especial de administración tópica es la entrega de un parche transdérmico. Los métodos para  
35 preparar los parches transdérmicos se divulgan, por ejemplo, en Brown, et al. (1988) Ann. Rev. Med. 39:221-229 que se incorpora en el presente documento como referencia.

**[0201]** El implante subcutáneo para la liberación sostenida de los principios activos también puede ser una ruta de administración adecuada. Esto implica procedimientos quirúrgicos para implantar un principio activo en cualquier  
40 formulación adecuada en un espacio subcutáneo, *por ejemplo*, debajo de la pared abdominal anterior. Véase, *por ejemplo*, Wilson et al. (1984) J. Clin. Psych. 45:242-247. Pueden usarse hidrogeles como vehículo para la liberación sostenida de los principios activos. Los hidrogeles se conocen generalmente en la técnica. Típicamente, se forman reticulando polímeros biocompatibles de alto peso molecular en una red, que se hincha en agua para formar un material similar a un gel. Preferentemente, los hidrogeles son biodegradables o bioabsorbibles. Para los fines de la  
45 presente invención, pueden ser útiles los hidrogeles hechos de polietilenglicoles, colágeno o poli(ácido glicólico-co-L-láctico). Véase, *por ejemplo*, Phillips et al. (1984) J. Pharmaceut. Sci., 73: 1718-1720.

**[0202]** Por consiguiente, los compuestos de fórmula 1 o 2 o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula 1 o 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable pueden administrarse a un sujeto mediante  
50 cualquier ruta de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o en el sitio de acción deseado, incluyendo, pero sin limitación, una o más de: oral (por ejemplo, en forma de un comprimido, cápsula, o en forma de una solución ingerible), tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal, y sublingual), parenteral (por ejemplo, usando técnicas de inyección o técnicas de infusión, e incluyendo, por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular,  
55 intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, o intraesternal mediante, por ejemplo, el implante de un depósito, por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente), pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz), gastrointestinal, intrauterina, intraocular, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameral), rectal, y vaginal.

60 **[0203]** Los principios activos también pueden conjugarse con un polímero de elevado peso molecular no peptídico, no inmunogénico e hidrosoluble para formar un conjugado polimérico. Por ejemplo, se une covalentemente un principio activo a polietilenglicol para formar un conjugado. Típicamente, dicho conjugado muestra una solubilidad y estabilidad mejoradas y una toxicidad e inmunogenicidad reducidas. Por lo tanto, cuando se administra a un paciente, el principio  
65 activo en el conjugado puede tener una semivida mayor en el organismo, y mostrar una mejor eficacia. Véase de

manera general Burnham (1994) Am. J. Hosp. Pharm. 15:210-218. Actualmente se usan proteínas PEGiladas en terapias de reemplazo de proteínas y para otros usos terapéuticos. Por ejemplo, el interferón PEGilado (PEG-INTRON A®) se usa clínicamente para tratar la hepatitis B. La adenosina desaminasa PEGilada (ADAGEN®) se usa para tratar la enfermedad de la inmunodeficiencia combinada grave (SCIDS). La L-asparaginasa PEGilada (ONCAPSPAR®) se usa para tratar la leucemia linfoblástica aguda (ALL). Se prefiere que el enlace covalente entre el polímero y el principio activo y/o el polímero en sí sea degradable hidrolíticamente en condiciones fisiológicas. Dichos conjugados, conocidos como "profármacos", pueden liberar fácilmente el principio activo dentro del organismo. También puede lograrse la liberación controlada de un principio activo incorporando al principio activo en microcápsulas, nanocápsulas o hidrogeles conocidos generalmente en la técnica. Otros profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales de metales y ésteres de sulfonato.

**[0204]** También pueden usarse liposomas como vehículos para los principios activos de la presente invención. Los liposomas son micelas formadas por diversos lípidos, tales como colesterol, fosfolípidos, ácidos grasos, y derivados de los mismos. También pueden usarse varios lípidos modificados. Los liposomas pueden reducir la toxicidad de los principios activos y aumentar su estabilidad. Los métodos para preparar suspensiones liposómicas que contienen principios activos en su interior se conocen de manera general en la técnica. Véase, *por ejemplo*, la Patente de Estados Unidos n.º 4.522.811; Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y. (1976).

**[0205]** Los principios activos también pueden administrarse en combinación con otro principio activo que trate o prevenga de manera sinérgica los mismos síntomas o que sea eficaz para otra enfermedad o síntoma en el paciente tratado en tanto que el otro principio activo no interfiera con o afecte de manera negativa a los efectos de los principios activos de la presente invención. Dichos otros principios activos incluyen, pero sin limitación agentes antiinflamatorios, agentes antivíricos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antitrombóticos, fármacos cardiovasculares, agentes reductores del colesterol, fármacos anticáncer, fármacos para la hipertensión y similares.

**[0206]** Los ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los compuestos y métodos de la presente invención incluyen, por lo general, y según sea adecuado, agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos. Las clases ejemplares de antineoplásicos incluyen antraciclinas, fármacos de la vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleósidos citotóxicos, epotilonas, discodermolidas, pteridinas, diinenos y podofilotoxinas. Los miembros particularmente útiles de estas clases incluyen, por ejemplo, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, tales como etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, paclitaxel y similares. Otros agentes antineoplásicos útiles incluyen estramustina, carboplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosfamida, melfalán, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecán, ara-C, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas.

**[0207]** Por lo tanto, en una realización, el compuesto de la presente invención, en particular el compuesto de fórmula 1 o 2, puede usarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Cuando el compuesto se usa en combinación con un segundo agente terapéutico contra la misma enfermedad, puede diferir la dosis de cada compuesto respecto de la de cada compuesto usado individualmente. La combinación de un compuesto de la presente invención con otros fármacos puede comprender la administración de los fármacos con el compuesto de la invención. Dicha administración puede comprender administración simultánea/concomitante. Sin embargo, también se prevé la administración secuencial/por separado.

**[0208]** Preferentemente, el segundo agente terapéutico para su administración en combinación con el compuesto de la presente invención es un fármaco anticáncer. El fármaco anticáncer para su administración en combinación con el compuesto de la invención puede ser: un inhibidor de la angiogénesis tumoral (por ejemplo, un inhibidor de proteasas, un inhibidor de cinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico o un inhibidor de cinasa de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular); un fármaco citotóxico (por ejemplo, un antimetabolito, tal como antimetabolitos análogos de purina y pirimidina); un agente antimitótico (por ejemplo, un fármaco estabilizante de los microtúbulos o un alcaloide antimitótico); un complejo de coordinación de platino; un antibiótico antitumoral; un agente alquilante (por ejemplo, una mostaza de nitrógeno o una nitrosourea); un agente endocrino (por ejemplo, un adrenocorticosteroide, un andrógeno, un antiandrógeno, un estrógeno, un antiestrógeno, un inhibidor de aromatasa, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, o un análogo de somatostatina); o un compuesto que se dirija a una enzima o receptor que esté sobreexpresado y/o implicado de otro modo en una vía metabólica específica que esté mal regulada en la célula tumoral (por ejemplo, inhibidores de ATP y GTP fosfodiesterasa, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteína cinasa (tales como inhibidores de serina, treonina y tirosina cinasa (por ejemplo, Abelson proteína tirosina cinasa)) y los diversos factores de crecimiento, sus receptores e inhibidores de cinasa para los mismos (tales como

inhibidores de cinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de cinasa de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores de factor de crecimiento de fibroblastos, inhibidores del receptor de factor de crecimiento insulínico e inhibidores de la cinasa de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas)); metionina; inhibidores de aminopeptidasa; inhibidores del proteasoma; inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, 5 inhibidores de ciclooxigenasa-1 o de ciclooxigenasa-2); o inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I o inhibidores de topoisomerasa II).

**[0209]** Un agente alquilante que puede usarse como fármaco anticáncer en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, una mostaza de nitrógeno (tal como ciclofosfamida, mecloretamina (clormetina), uramustina, melfalán, clorambucilo, ifosfamida, bendamustina o trofosfamida), una nitrosourea (tal como carmustina, estreptozocina, fotemustina, lomustina, nimustina, prednimustina, ranimustina, o semustina), un sulfonato de alquilo (tal como busulfán, manosulfán, o treosulfán), una aziridina (tal como hexametilmelamina (altretamina), trietilenmelamina, tiotepa (N,N',N'-trietilentiofosforamida), carbocouona, o triazicouona), una hidrazina (tal como procarbazona), un triazeno (tal como dacarbazina), o una imidazotetrazina (tal como temozolomida).

15 **[0210]** Un complejo de coordinación de platino que puede usarse como fármaco anticáncer en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino, o tetranitrato de triplatino.

20 **[0211]** Un fármaco citotóxico que puede usarse como fármaco anticáncer en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un antimetabolito, incluyendo antimetabolitos análogos del ácido fólico (tales como aminopterina, metotrexato, pemetrexed, o raltitrexed), antimetabolitos análogos de purina (tales como cladribina, clofarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina (incluyendo su forma de profármaco, azatioprina), pentostatina, o 6-tioguanina), y antimetabolitos análogos de pirimidina (tales como citarabina, decitabina, 5-fluorouracilo (incluyendo 25 sus formas de profármaco, capecitabina y tegafur), floxuridina, gemcitabina, encitabina, o sapacitabina).

**[0212]** Un agente antimetabólico que puede usarse como fármaco anticáncer 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 alcaloide de la vinca (tal como vinblastina, vincristina, vinflunina, vindesina, 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).

**[0213]** Un antibiótico antitumoral que puede usarse como fármaco anticáncer en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, una antraciclina (tal como aclarrubicina, daunorrubicina, doxorubicina, 35 epirubicina, idarrubicina, amrubicina, pirarrubicina, valrubicina, o zorrubicina), una antracenodiona (tal como mitoxantrona, o pixantrona) o un antibiótico antitumoral aislado de *Streptomyces* (tal como actiomicina (incluyendo actinomicina D), bleomicina, mitomicina (incluyendo mitomicina C), o plicamicina).

**[0214]** Un inhibidor de tirosina cinasa que puede usarse como fármaco anticáncer 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.

**[0215]** Un inhibidor de topoisomerasa que puede usarse como fármaco anticáncer en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un inhibidor de topoisomerasa I (tal como irinotecán, topotecán, 45 camptotecina, belotecán, rubitecán, o lamelarina D) o un inhibidor de topoisomerasa II (tal como amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, o doxorubicina).

**[0216]** Pueden usarse fármacos anticáncer adicionales en combinación con un compuesto de la presente invención. Los fármacos anticáncer pueden comprender moléculas biológicas o químicas, como ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), tamoxifeno, amsacrina, bexaroteno, estramustina, irofulven, trabectedina, cetuximab, panitumumab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab, gemtuzumab, alvocidib, seliciclib, ácido aminolevulínico, aminolevulinato de metilo, efaproxiral, porfímero sódico, talaporfina, temoporfina, verteporfina, alitretinoína, tretinoína, anagrelida, trióxido de arsénico, atrasentán, bortezomib, carmofur, celecoxib, demecolcina, elesclomol, elsamitrucina, etoglúcido, lonidamina, lucantona, masoprocol, mitobronitol, mitoguzona, mitotano, 55 oblimersen, omacetaxina, sitimagén, ceradenovec, tegafur, testolactona, tiazofurina, tipifarnib, y vorinostat.

**[0217]** Asimismo, pueden emplearse fármacos biológicos, como los anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, construcciones de anticuerpo (por ejemplo, construcciones monocatenarias) y/o anticuerpos modificados (como los anticuerpos con CDR injertadas, anticuerpos humanizados, anticuerpos "humanizados completos", etc.) dirigidos 60 contra marcadores/factores/citocinas del cáncer o tumorales implicados en enfermedades proliferativas, en estrategias de terapia conjunta con los compuestos de la invención. Los ejemplos de dichas moléculas biológicas son anticuerpos anti-HER2 (por ejemplo, trastuzumab, Herceptin®), anticuerpos anti-CD20 (por ejemplo, Rituximab, Rituxan®, MabThera®, Reditux®), construcciones anti-CD19/CD3 (véase, por ejemplo, el documento EP-A-1 071 752) y anticuerpos anti-TNF (véase, por ejemplo, Taylor PC. Antibody therapy for rheumatoid arthritis. Curr Opin Pharmacol. 65 2003. 3(3):323-328). Pueden encontrarse anticuerpos adicionales, fragmentos de anticuerpo, construcciones de

anticuerpo y/o anticuerpos modificados para su uso en las estrategias de terapia conjunta con los compuestos de la invención en Taylor PC. Curr. Opin. Pharmacol. 2003. 3(3):323-328; Roxana A. Maedica. 2006. 1(1):63-65.

**[0218]** Las combinaciones citadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultánea/concomitantemente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente. Cuando la administración es secuencial, puede administrarse en primer lugar el presente compuesto o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede administrarse en la misma composición farmacéutica o en una diferente. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos tienen que ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación adecuada, convenientemente de un modo conocido para dichos compuestos en la técnica.

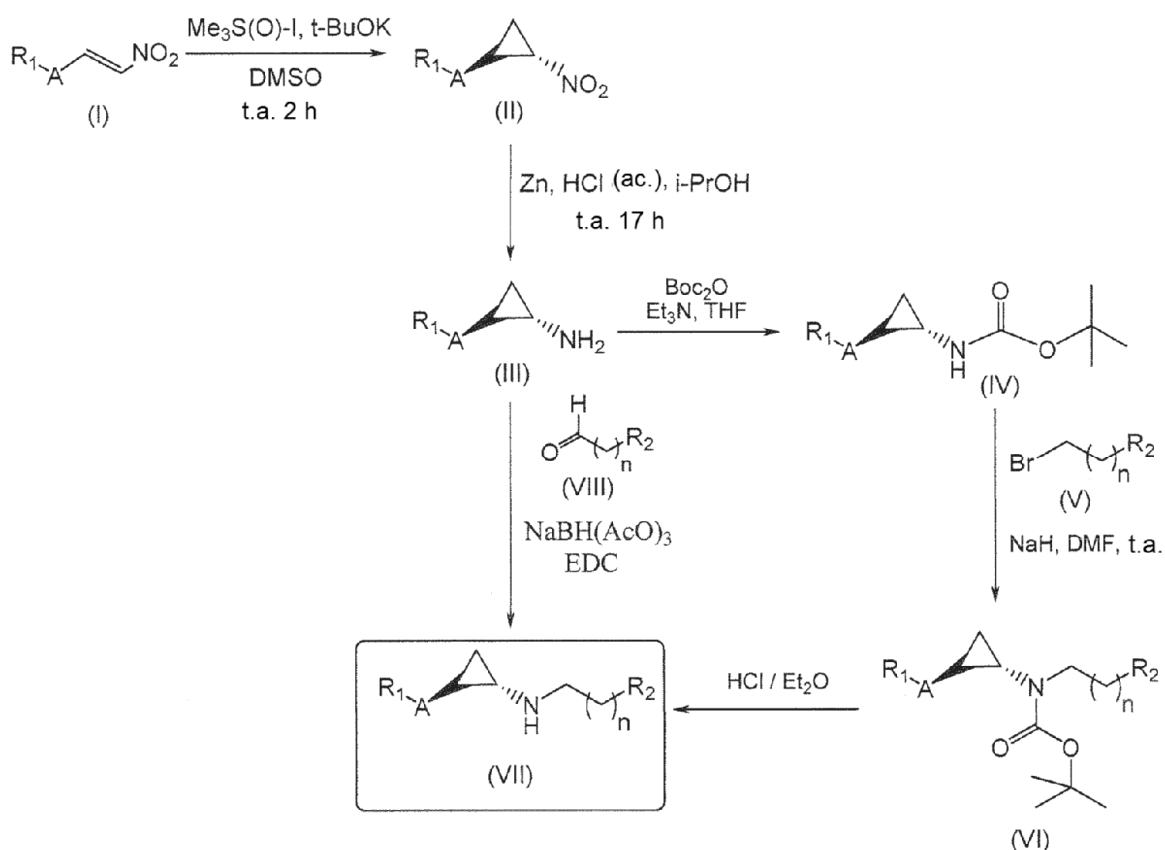
**[0219]** En otra realización, los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de fórmula 1 o 2, se administran en combinación con una terapia física, tal como radioterapia. La radioterapia puede comenzar antes, después, o ser simultánea a la administración de los compuestos. Por ejemplo, la radioterapia puede comenzar de 1 a 10 minutos, de 1 a 10 horas o de 24 a 72 horas después de la administración de los compuestos. Sin embargo, estos márgenes no deben entenderse como limitantes. Se somete al sujeto a radiación, preferentemente radiación gamma, proporcionándose la radiación en una sola dosis o en múltiples dosis que se administran durante varias horas, días y/o semanas. La radiación gamma puede suministrarse de acuerdo con protocolos radioterapéuticos convencionales usando dosificaciones y pautas convencionales. Sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, los compuestos de la presente invención pueden usarse para hacer que las células, en particular las células proliferativas/hiperproliferativas no deseadas, como las células cancerosas o tumorales, sean más susceptibles a dicha terapia física, por ejemplo, la radioterapia.

**[0220]** Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o a una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las entidades anteriormente mencionadas en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer, administrándose el compuesto o la composición farmacéutica en combinación con un fármaco antiproliferativo, un fármaco anticáncer, un fármaco citostático, un fármaco citotóxico y/o radioterapia.

**[0221]** En el contexto de la presente invención, el "sujeto", "paciente" o "individuo", tal como el sujeto que necesita tratamiento o prevención, puede ser un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), un múrido (por ejemplo, un ratón), un cánido (por ejemplo, un perro), un férido (por ejemplo, un gato), un équido (por ejemplo, un caballo), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o gran simio), un mono (por ejemplo, un tití, un babuino), un gran simio (por ejemplo, un gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano. El significado de los términos "animal", "mamífero", etc. se conoce bien en la técnica y puede deducirse, por ejemplo, a partir de Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). En el contexto de la presente invención, se prevé particularmente el tratamiento de animales que sean económicamente, agrónomicamente o científicamente importantes. Los organismos científicamente importantes incluyen, pero sin limitación, ratones, ratas, y conejos. Los ejemplos no limitantes de animales agrónomicamente importantes son ovejas, ganado bovino y cerdos, mientras que, por ejemplo, los gatos y perros pueden considerarse como animales económicamente importantes. Preferentemente, el sujeto/paciente/individuo es un mamífero. Más preferentemente, el sujeto/paciente/individuo es un ser humano.

45 Descripción de la ruta sintética general

**[0222]** Los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante la ruta general descrita en los Esquemas 1, 2, 3, 4 y 5. Se tiene que tener en cuenta que los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) como se describe a continuación en la descripción sintética y esquemas se pretende que sean diferentes de los compuestos de Fórmula 1 y de compuestos de Fórmula 2 como se ha descrito anteriormente en las realizaciones/aspectos de la invención (o en las reivindicaciones).



**Esquema I:** DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (Sulfóxido de dimetilo), EDC (dicloroetano), THF (Tetrahidrofurano)

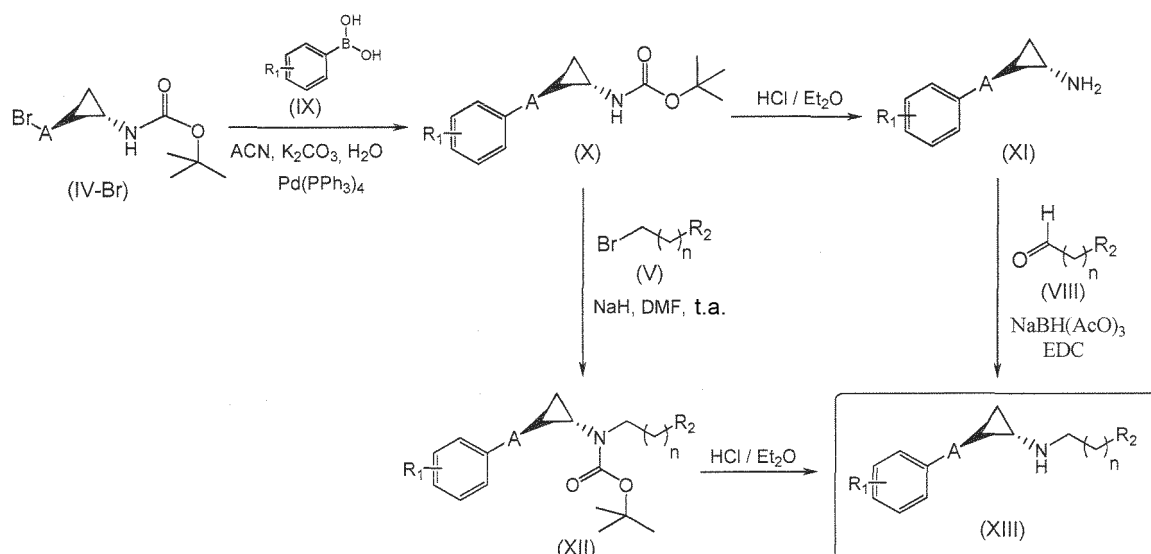
5

**[0223]** Los derivados nitro disponibles en el mercado de fórmula (I) se someten a una reacción de ciclopropanación usando yoduro de trimetilsulfoxonio y *tert*-butilato potásico. El grupo nitro de los derivados de nitrociclopropilo resultantes de fórmula (II) se reducen después usando cinc en ácido clorhídrico para proporcionar los derivados de ciclopropilamino de fórmula (III). Estos compuestos de fórmula (III) pueden reaccionar con dicarbonato de *t*-butilo a temperatura ambiente usando trietilamina como una base y tetrahidrofurano como un disolvente que conduce del intermedio de fórmula (IV). La alquilación de los derivados de fórmula (IV) con derivados de haluros de alquilo de fórmula (V) disponibles en el mercado, usando  $NaH$  como un base y  $DMF$  como un disolvente, que conduce a los intermedios de fórmula (VI). La desprotección del grupo Boc usando  $HCl$  en éter dietílico conduce a la formación de derivados de fórmula (VII), que son objeto de la presente invención.

15

**[0224]** Como alternativa, la reacción de los derivados de ciclopropilamino de fórmula (III) con aldehídos de fórmula (VIII) disponibles en el mercado, usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor y dicloroetano como disolvente también conduce a la formación de derivados de fórmula (VII), que son objeto de la presente invención.

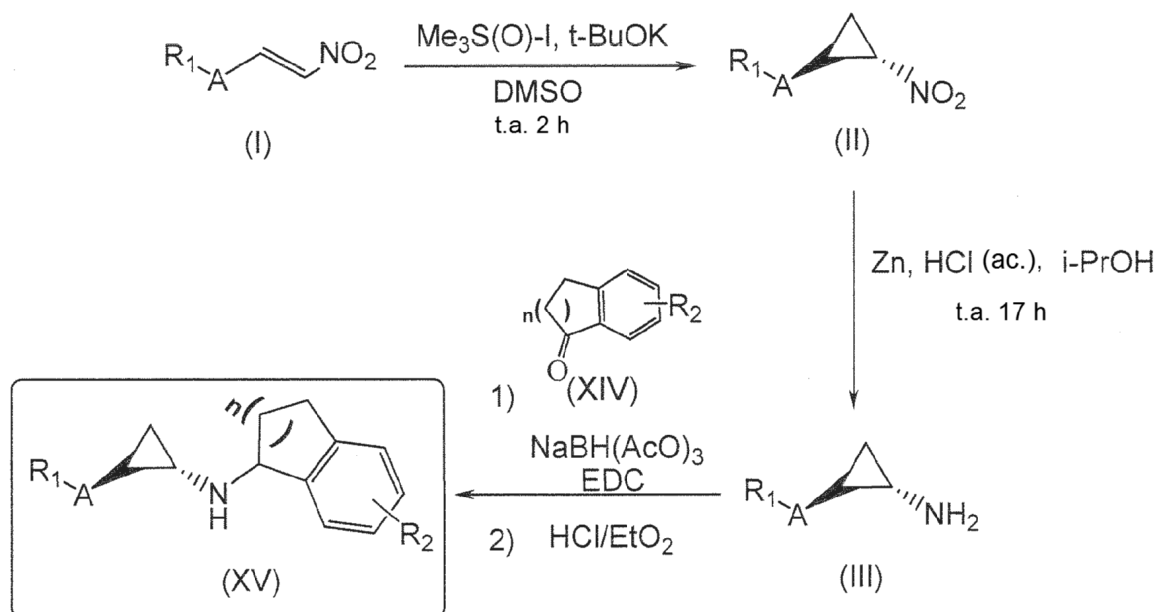
20



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

5 **[0225]** La reacción del intermedio de fórmula (IV-Br) con derivados de ácido borónico disponible en el mercado de fórmula (IX), usando acetonitrilo y agua como disolvente, carbonato potásico como base y *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) como catalizador conduce a la formación de los compuestos de fórmula (X). La desprotección del grupo Boc usando HCl en  $\text{Et}_2\text{O}$  da como resultado la formación de los derivados de fórmula (XI). Estos compuestos de fórmula (XI) reacciona con aldehídos de fórmula (VIII) disponibles en el mercado, usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor y dicloroetano como disolvente, que conduce a la formación de compuestos de fórmula (XIII), también objetos de la presente invención.

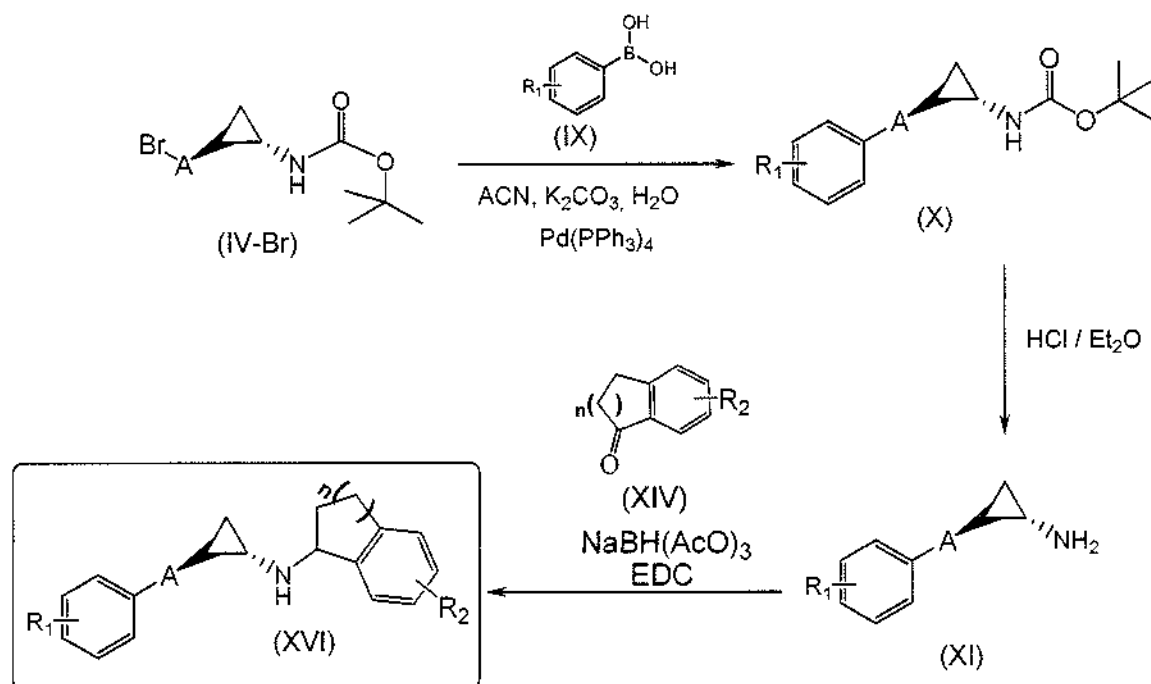
15 **[0226]** Como alternativa, la alquilación de los derivados de fórmula (X) con compuestos derivados de haluros de alquilo de fórmula (V) disponibles en el mercado, usando NaH como base y DMF como disolvente, conduce a los intermedios de fórmula (XII). Después de la desprotección del grupo Boc usando HCl en éter dietílico también se permite la formación de derivados de fórmula (XIII), que también son objeto de la presente invención.



**Esquema 3:** DMSO (Sulfóxido de dimetilo), EDC (dicloroetano)



**[0227]** Los derivados nitro de fórmula (I) disponibles en el mercado, se someten a una reacción de ciclopropanación usando yoduro de trimetilsulfoxonio y *tert*-butilato potásico. El grupo nitro de los derivados de nitrociclopropilo resultantes de fórmula (II) se reducen después usando cinc en ácido clorhídrico para proporcionar los derivados de ciclopropilamino de fórmula (III). Estos compuestos de fórmula (III) pueden reaccionar con cetonas de fórmula (XIV) disponibles en el mercado, usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reactivo y dicloroetano como disolvente para conseguir derivados de fórmula (XV), que también son objeto de la presente invención.

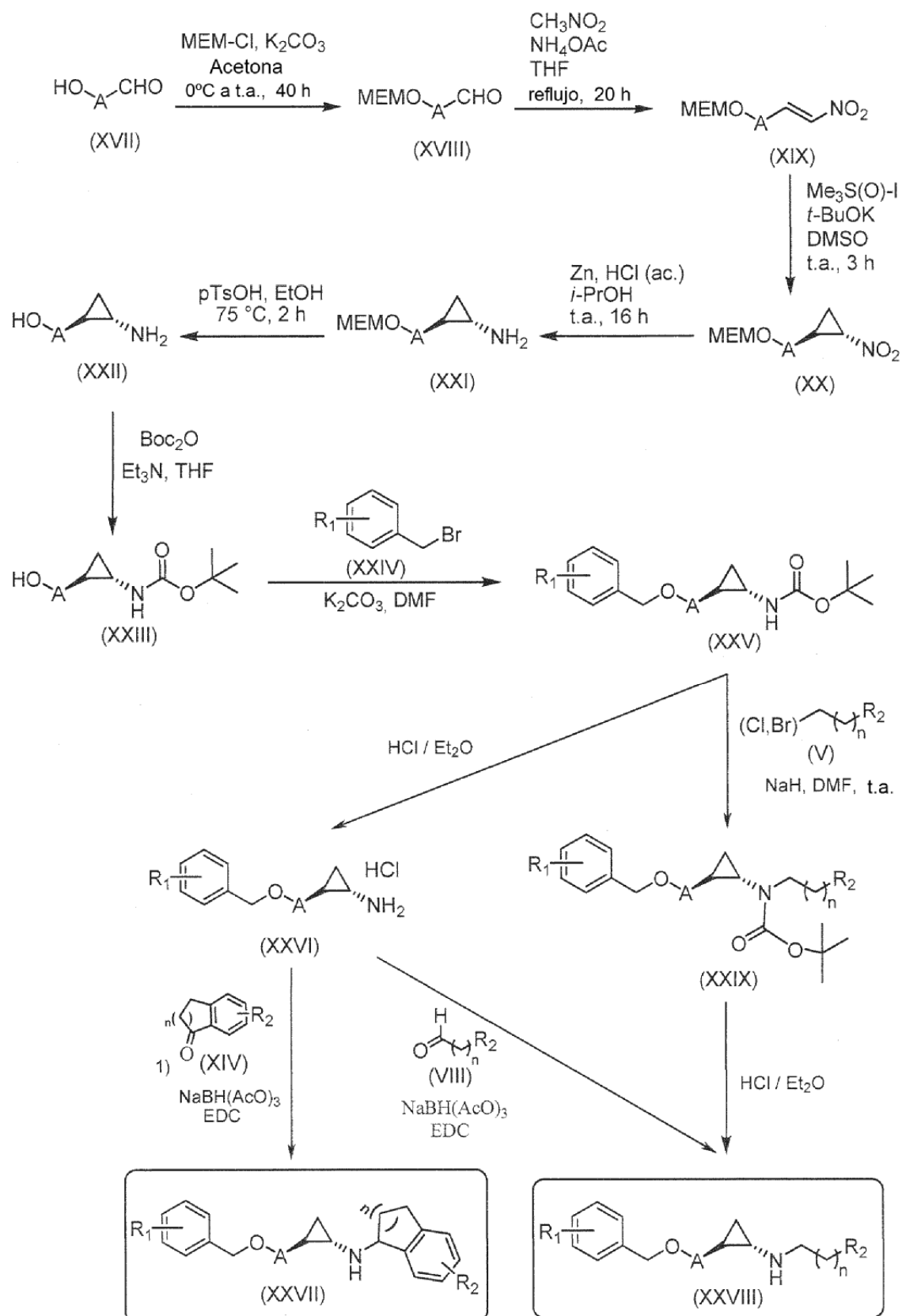


**Esquema 4:** ACN (Acetonitrilo), EDC (dicloroetano)

10

**[0228]** La reacción de compuestos de fórmula (IV-Br) con derivados de ácido borónico de fórmula (IX) disponibles en el mercado, usando acetonitrilo y agua como disolvente, carbonato potásico como base y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) como catalizador conduce a la formación de los compuestos de fórmula (X). La desprotección del grupo Boc usando HCl en Et<sub>2</sub>O da como resultado la formación de los derivados de fórmula (XI). Estos derivados (por ejemplo, de fórmula (XI)) reaccionan con cetonas de fórmula (XIV) disponibles en el mercado, usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor y dicloroetano como disolvente para dar compuestos de fórmula (XVI), que también son objeto de la presente invención.

15



**Esquema 5:** EDC (dicloroetano), DMF (N<sub>5</sub>N-Dimetilformamida), DMSO (Sulfóxido de dimetilo), MEM-Cl (cloruro de metoxietoximetilo), *p*-TsOH (ácido *p*-toluenesulfónico), THF (Tetrahidrofurano).

**[0229]** La reacción de aldehídos de fórmula (XVII) disponibles en el mercado con cloruro de metoxietoximetilo en acetona usando carbonato potásico como base, conduce a la formación de derivados de aldehído de fórmula (XVIII). Estos compuestos reaccionan con nitrometano y acetato amónico en tetrahidrofurano para conseguir los derivados de nitrovinilo de fórmula (XIX). La reacción de ciclopropanación usando yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro sódico en sulfóxido de dimetilo como disolvente, conduce a la formación de derivados de (trans)-nitrociclopropano de fórmula (XX). El grupo nitro se ha reducido usando cinc en ácido clorhídrico para proporcionar los derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (XXI). La desprotección usando ácido *p*-toluenosulfónico en etanol conduce a la formación de derivados de fórmula (XXII). La reacción con dicarbonato de *t*-butilo en tetrahidrofurano usando trietilamina como base, conduce a derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo de fórmula (XXIII). La alquilación de derivados de bromuro de bencilo de fórmula (XXIV) disponibles en el mercado usando carbonato potásico como base y N,N-dimetilformamida como disolvente, da como resultado la formación de derivados de fórmula (XXV). La desprotección Boc de estos derivados usando HCl 2 M en éter dietílico usando éter dietílico como disolvente, conduce a la formación de la sal clorhidrato correspondiente de los derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (XXVI). Estos derivados de amina pueden alquilarse de dos maneras:

- 1) Con cetonas de fórmula (XIV) disponibles en el mercado, usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor y dicloroetano como disolvente para conseguir compuestos de fórmula (XXVII), que también son objeto de la presente invención.
- 2) Con aldehídos de fórmula (VIII) disponibles en el mercado, usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor y dicloroetano como disolvente para conseguir compuestos de fórmula (XXVIII), que también son objeto de la presente invención.

**[0230]** Como alternativa, la alquilación de los derivados de ciclopropilcarbamato de fórmula (XXV) con haluros de alquilo de fórmula (V) disponibles en el mercado, usando NaH como base y DMF como disolvente, conduce a los intermedios de fórmula (XXIX). Después de la desprotección del grupo Boc usando HCl en éter dietílico también se permite la formación de compuestos de fórmula (XXVIII), que también son objeto de la presente invención.

**[0231]** El experto es capaz de seleccionar o sintetizar otros reactivos de alquilación en lugar de los de Fórmula (V), (VIII), (XIV) y (XXIV) para sintetizar los compuestos de la invención.

**[0232]** En los esquemas descritos anteriormente, el grupo A puede ser un grupo arilo, que se ejemplifica en los Ejemplos como un grupo fenilo y el grupo A también puede ser, por ejemplo un grupo heteroarilo (por ejemplo, piridilo u otro heteroarilo). El experto puede modificar fácilmente los esquemas sintéticos descritos en el presente documento para hacer compuestos que tienen grupos heteroarilo en la posición A.

### Ejemplos

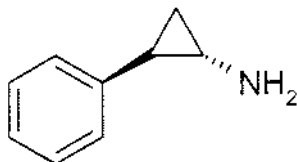
**[0233]** El programa usado para generar los nombres correspondientes a las estructuras en los compuestos de los Ejemplo a continuación fue ChemBioDraw Ultra versión 11.0.1 de CambridgeSoft. En el caso de conflicto entre un nombre y una estructura dibujada, el dibujo domina la definición. Este programa nombra las moléculas como la configuración (1S, 2R) debido a la configuración de la estructura de salida y el término "trans" se ha sustituido en el lugar del término (1S, 2R) especificado por el programa. Las estructuras representadas a continuación para los compuestos de los Ejemplos muestran que tienen una configuración estereoquímica particular alrededor de los átomos de carbono del ciclopropilo del núcleo de fenilciclopropilamina (1S, 2R). Todos los compuestos sintetizados en los Ejemplos son mezclas que tienen ambas configuraciones (1R, 2S) y (1S, 2R), es decir que son "trans" respecto al anillo de ciclopropilo del sistema de anillo de ciclopropilo. Esto es debido a que el material de partida usado es fenilciclopropilamina "trans". Se contempla que el material de partida de configuración cis o los diastereómeros individuales podrían usarse como material de partida, todos los cuales están, o bien disponibles en el mercado o sintéticamente. Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos que tienen configuraciones estereoquímicas específicas alrededor del anillo de ciclopropilo, por ejemplo, trans ((1R, 2S) y (1S, 2R)) y cis ((1R, 2R) y (1S, 2S)) o los diastereómeros individuales de los mismos. Una configuración estereoquímica preferida alrededor del anillo de ciclopropilo de fenilciclopropilamina es trans.

**[0234]** Los compuestos de los ejemplos también pueden sintetizarse o proporcionarse en una forma salina. El experto es consciente y capaz de hacer formas salinas y/o convertir formas salinas de los compuestos de la invención, que incluyen los de los Ejemplos. En algunos casos los compuestos de la invención, incluyendo los de los Ejemplos, pueden ser más estables como formas salinas en comparación con la base libre.

**[0235]** En referencia a los esquemas sintéticos descritos en el presente documento, los siguientes intermedios (e intermedios análogos o derivados de los mismos) pueden fabricarse usando los siguientes procedimientos. El experto ordinario es capaz de hacer modificaciones de estos esquemas o usos alternativos para llegar a los compuestos de la invención.

Intermedio A: (Trans)-2-fenilciclopropanamina

[0236]

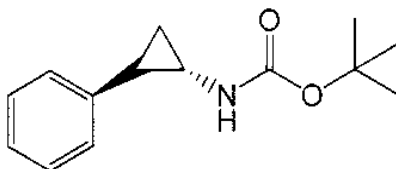


5

[0237] Se añadió NaOMe (0,80 g, 11,8 mmol) sobre una solución de clorhidrato de (trans)-2-fenilciclopropanamina (2,00 g, 11,8 mmol) en MeOH (40 ml) y se agitó 1 hora. El disolvente se retiró a sequedad.

10 Intermedio B: (trans)-2-fenilciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

[0238]



15

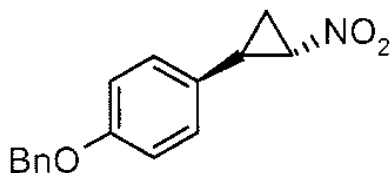
[0239] Sobre una solución de (trans)-2-fenilciclopropanamina (intermedio A, 1,14 g, 1 equiv.) en 50 ml de THF, 1,25 g (1,05 equiv.) de  $K_2CO_3$  se añadió y se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente, se añadió  $CH_2Cl_2$ , después se lavó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera. La capa orgánica se extrajo, se secó con  $MgSO_4$  y se filtró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-MTBE 90:10) proporcionando 1,89 g de (trans)-2-fenilciclopropilcarbamato de *tert*-butilo. Rendimiento: 95 %

20

Intermedio C: 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno

[0240]

25



[0241] Se añadió en porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (0,62 g, 2,82 mmol) a una solución de *t*-BuOH (0,32 g, 2,82 mmol) en DMSO seco (5 ml). Después de 10 min, se transfirió una solución de 1-(benciloxi)-4-[(E)-2-nitrovinil]benceno (0,60 g, 2,35 mmol) en DMSO (5 ml) a través de una cánula y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con  $Et_2O$  (3x10 ml); las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2x15 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtraron. Después de la retirada del disolvente, el aceite de color naranja residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5 %/hexanos) proporcionando 0,16 g de 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno [ $F_r$  = 0,5 (EtOAc al 20 %/hexanos), sólido de color blanco, rendimiento del 26 %].

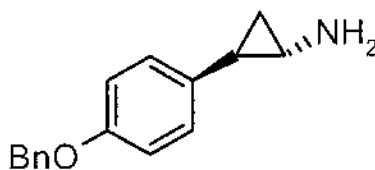
30

35

Intermedio D: (Trans)-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropanamina

[0242]

40

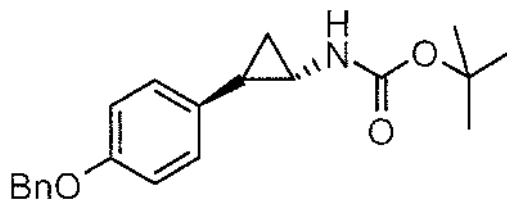


**[0243]** Se añadió en pequeñas porciones polvo de Zn (1,97 g, 30 mol), durante un periodo de 30 min, a una solución agitada vigorosamente de 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno (Intermedio C, 0,81 g, 3,0 mmol) en *i*-PrOH (25 ml) and HCl (11 ml de solución acuosa 2,7 N, 30 mmol). Después de 17 h la mezcla se filtró a través de una capa de celite que se lavó con 10 ml de metanol. El filtrado se concentró y se añadieron 10 ml de agua, lavándose con 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando 0,50 g de (trans)-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropanamina [F<sub>r</sub>= 0,2 (MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sólido de color blanco, rendimiento del 70 %]. RMN <sup>1</sup>H δ (ppm): MeOH 400 MHz: 7,45-7,27 (m, 5H, ArH); 6,96 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H, ArH); 6,86 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H, ArH); 5,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,41-2,34 (m, 1H, CH); 1,86-1,76 (m, 1H, CH); 0,98-0,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

Intermedio E: (trans)-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

**[0244]**

15



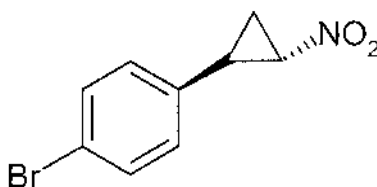
**[0245]** Se añadió Boc<sub>2</sub>O (1,65 equiv.) a una solución de (trans)-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropanamina (Intermedio D; 1 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (1,65 equiv.) en THF y se agitó durante 3 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó de manera consecutiva con agua and HCl (solución acuosa al 10 %) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró; después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20 %/Hexanos), proporcionando el compuesto diana (Rendimiento del 78 %). RMN <sup>1</sup>H δ (ppm): MeOH 400 MHz: 7,45-7,27 (m, 5H, ArH); 6,93 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H, ArH); 6,86 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H, ArH); 5,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,41-2,34 (m, 1H, CH); 1,86-1,76 (m, 10H, CH; tBu); 0,98-0,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

25

Intermedio F: 1-bromo-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno

**[0246]**

30

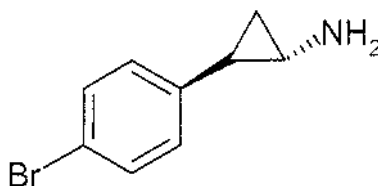


**[0247]** Este compuesto se sintetizó usando la misma metodología descrita en el Intermedio C, usando como material de partida el (E)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benceno disponible en el mercado. Rendimiento: 27 %.

35 Intermedio G: (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina

**[0248]**

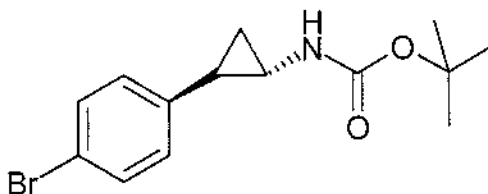
40



**[0249]** Este compuesto se sintetizó usando la misma metodología descrita en el Intermedio D, usando como material de partida 1-bromo-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno (intermedio F). Rendimiento: 10 %. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,45 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,11 (d, 2H). EM (M+H) : 211,9.

Intermedio H: (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo

[0250]

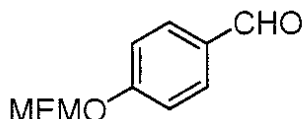


5

[0251] Se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,65 equiv.) a una solución de (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina (Intermedio G; 1 equiv.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,65 equiv.) en THF y se agitó durante 3 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó de manera consecutiva con agua y HCl (solución acuosa al 10 %) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró; después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20 %/Hexanos), proporcionando (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (Rendimiento del 85 %).

Intermedio I: 4-((2-metoxietoxi)metoxi)benzaldehído

15 [0252]

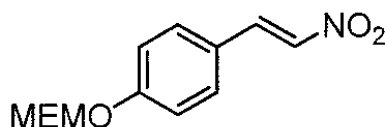


[0253] Se añadió lentamente cloruro de 2-metoxietoximetilo (5,10 ml, 45,0 mmol) a una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (5,00 g, 40,9 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,20 g, 45,0 mmol) en acetona (70 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 40 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó de manera consecutiva con agua (50 ml) y NaOH (solución acuosa al 10 %, 2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. Después de la retirada del disolvente, se obtuvieron 6,85 g de 4-((2-metoxietoxi)metoxi)benzaldehído [ $F_r = 0,6$  (AcOEt al 50 %/Hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 80 %], que se usaron sin purificación adicional.

25

Intermedio J: (E)-1-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-(2-nitrovinil)benceno

[0254]

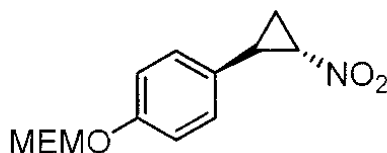


30

[0255] Una mezcla de 4-((2-metoxietoxi)metoxi)benzaldehído (Intermedio I, 1,86 g, 8,85 mmol) y  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (0,75 g, 9,73 mmol) en THF seco (15 ml) y  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (15 ml) se calentó a reflujo durante 20 h y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. El volumen de la reacción se redujo a aprox. 1/3, mediante evaporación rotatoria; la solución resultante se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con AcOEt (2x15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtraron. Después de la retirada del disolvente, el aceite residual de color pardo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15-30 %/Hexanos) proporcionando 1,77 g de (E)-1-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-(2-nitrovinil)benceno [ $F_r = 0,7$  (AcOEt al 50 %/Hexanos), sólido de color amarillo, rendimiento del 79 %].

40 Intermedio K: 1-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((trans)-2-nitrociclopropil)benceno

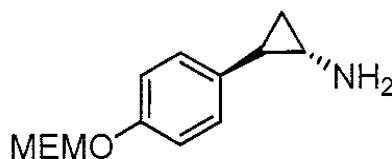
[0256]



**[0257]** Se añadió en pequeñas porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (0,76 g, 3,44 mmol) a una suspensión de 0,14 g de NaH (al 60 % en aceite mineral), 3,44 mmol en DMSO seco (5 ml). La mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas y se formó una solución transparente (45 min). Después, se transfirió una solución de (E)-1-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-(2-nitrovinil)benzeno (Intermedio J, 0,73 g, 2,86 mmol) en DMSO (5 ml) a través de una cánula y la reacción se agitó durante 20 h adicionales. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x 15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron; después de la retirada del disolvente, el aceite residual de color naranja se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20 %/Hexanos) proporcionando 0,44 g de 1-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((trans)-2-nitrociclopropil)benzeno [Fr= 0,4 (50 % AcOEt/Hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 36 %].

Intermedio L: (trans)-2-(4-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil) ciclopropanamina

**[0258]**

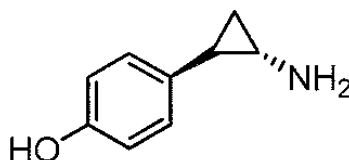


15

**[0259]** Se añadió en pequeñas porciones polvo de Zn (0,99 g, 15,1 mol), durante un periodo de 20 min, a una solución agitada vigorosamente de 1-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((trans)-2-nitrociclopropil)benzeno (Intermedio K, 0,40 g, 1,51 mmol) en Z-PrOH (15 ml) and HCl (5,6 ml de solución acuosa 2,7 N, 15,1 mmol). Después de 16 h, la mezcla se basificó con NaOH (solución acuosa 10 %, 10 ml) y se filtró a través de una capa de celite, que se lavó con 10 ml de metanol. El filtrado se concentró y se añadieron 15 ml de agua, que se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 ml); las capas orgánicas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2-5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando 0,26 g de (trans)-2-(4-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)ciclopropanamina [Fr= 0,1 (MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sólido de color blanco, rendimiento del 73 %].

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

**[0260]**



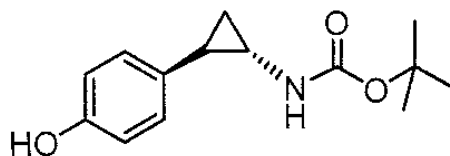
30

**[0261]** Una solución de (trans)-2-(4-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)ciclopropanamina (Intermedio L, 62 mg, 0,26 mmol) y *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (60 mg, 0,31 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 75 °C durante 2 h. El pH de la reacción se ajustó a 7 con NaOH (solución acuosa al 10 %), la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4x10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Después de la retirada del disolvente se obtuvo un residuo de color parduzco (44 mg, 4-((trans)-2-aminociclopropil)fenol contaminado con *p*-TsOH) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio N: (trans)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo

40

**[0262]**

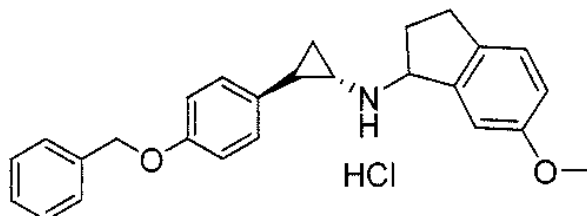


**[0263]** Se añadió Boc<sub>2</sub>O (94 mg, 0,43 mmol) se añadió a una solución de 4-((trans)-2-aminociclopropil)fenol (Intermedio M, 0,26 mmol) and Et<sub>3</sub>N (59 µl, 0,43 mmol) en THF (4 ml) y se agitó durante 3 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó de manera consecutiva con [agua (5 ml) y HCl (solución acuosa al 10 %, 1 ml)] y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró; después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al

10-20 %/Hexanos), proporcionando 26 mg de (trans)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo [*Fr*= 0,7 (AcOEt al 50 %/Hexanos), aceite incoloro, rendimiento del 40 %]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 1,10-1,02 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,99-1,94 (m, 1H), 2,66 (a, 1H), 4,90 (a, 1H), 6,46 (a, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,93 (d, 2H).

5 Ejemplo 1 : clorhidrato de N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

[0264]

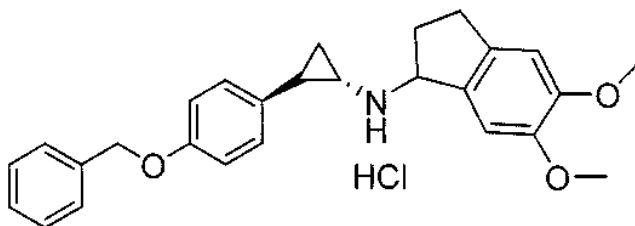


10 [0265] A una solución de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (Intermedio D, 150 mg, 0,627 mmol) y 2,3-dihidro-6-metoxiinden-1-ona (132 mg, 0,815 mmol) en DCE (10 ml) se le añadió lentamente triacetoxi borohidrato sódico (159,5, 0,752 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (47,5 mg, 1,25 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se  
 15 vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep para dar (70 mg, 29,1 %) de N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina. Se añadió HCl en dioxano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó para dar clorhidrato de N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (72 mg. Rendimiento del =94 %) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,26 (m, 1H), 1,51-1,59 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,64 (d, 3H), 4,85 (a, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,09 (t, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 9,70 (a, 1H), 9,90 (a, 1H). EM (M+H): 386,1.

25 [0266] Los siguientes compuestos pueden sintetizarse siguiendo el método descrito para el Ejemplo 1 usando el derivado de trans-ciclopropilamina correspondiente y las cetonas cíclicas disponibles en el mercado.

Ejemplo 2: Clorhidrato de N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

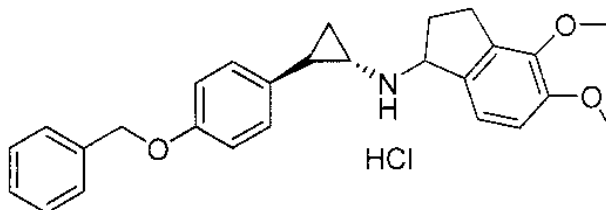
30 [0267]



[0268] RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,25 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,89 (a, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,54-3,59 (s, 3H), 3,74 (d, 3H), 4,80 (a, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,09 (m, 3H), 7,41 (m, 5H), 9,49 (a, 35 1H), 9,58 (a, 1H). EM (M+H): 416,3.

Ejemplo 3: clorhidrato de N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

[0269]



40

[0270] RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,24 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,04 (m,

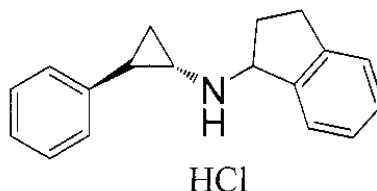


1H), 3,65-3,70 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,81 (a, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 9,48 (a, 1H), 9,58 (a, 1H). EM (M+H): 224,5.

Ejemplo 4: clorhidrato de N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

5

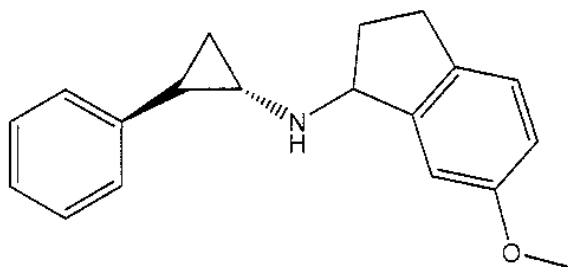
[0271]



[0272] RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1,43 (cd, 1H), 1,50-1,59 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 4,98 (dd, 1H), 7,12 (c, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,55 (t, 1H). EM (M+H): 249,9.

Ejemplo 5: 6-metoxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

[0273]



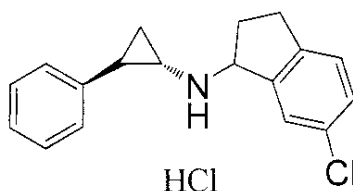
15

[0274] RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,03 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,69-3,76 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,24 (m, 1H). EM (M+H): 280,0.

20

Ejemplo 6: clorhidrato de 6-cloro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

[0275]



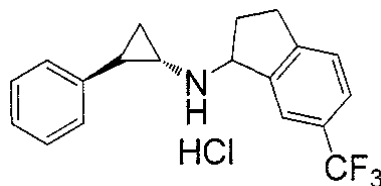
25

[0276] RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1,43 (cd, 1H), 1,56 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,98 (dd, 1H), 7,12 (c, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,58 (s, 1H). EM (M+H): 284,0/286,0.

Ejemplo 7: clorhidrato de N-((trans)-2-fenilciclopropil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

30

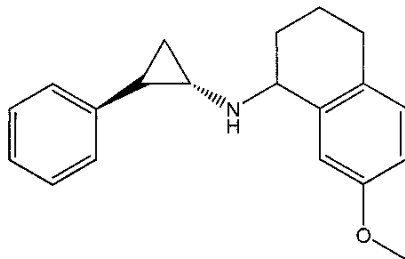
[0277]



[0278] RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1,47 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 5,08 (td, 1H), 7,12 (dd, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,85 (d, 1H). EM (M+H): 318,0.

Ejemplo 8: 7-metoxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina

[0279]

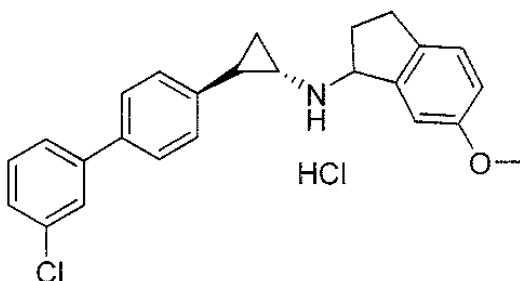


5 [0280] RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,04 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,66-3,76 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (t, 3H), 7,16 (t, 1H). EM (M+H): 294,0.

Ejemplo 9: clorhidrato de N-((trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

10

[0281]



Etapa 1:

15

[0282] Una solución de (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio H, 3 g, 9,6 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (1,8 g, 11,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 g, 28,8 mmol) en acetonitrilo: agua (4: 1) se desgasificó durante 20 min. Se añadió *tetraquis* trifenilfosfina paladio (300 mg) y se calentó a reflujo durante 18 h. Después de finalizarse, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) usando EtOAc:éter de petróleo para dar (trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il) ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (3 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 Etapa 2:

[0283] A una solución enfriada de (trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (3 g) en Et<sub>2</sub>O (15 ml) a 0 °C se le añadió HCl en Et<sub>2</sub>O (15 ml), se agitó durante 16 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización, el disolvente se evaporó, el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para conseguir (trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropanamina como sal HCl (2,3 g, 95,8 %) en forma de un sólido de color blanco. La sal HCl se hizo de base libre usando una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se usó en la siguiente reacción.

Etapa 3:

35 [0284] A una solución de (trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropanamina (520 mg, 2,1 mmol) y 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (381 mg, 2,3 mmol) en DCE (10 ml), se le añadió lentamente triacetoxi borohidrato sódico (890 mg, 2 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 20 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió NaBH<sub>4</sub> (240 mg, 3 equiv.) a la mezcla de reacción lentamente a 0 °C y se agitó durante 3 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por HPLC prep para dar (110 mg, 13,2 %) de amina libre. Se añadió dioxano-HCl (20 ml) y se agitó durante 15 min a TA y se evaporó para proporcionar clorhidrato de N-((trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (100 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,41 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,65 (d, 3H), 4,88 (a, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,63 (t, 3H), 7,71 (s, 1H), 9,71 (a, 1H), 9,88 (a, 1H). EM (M+H): 390,1.

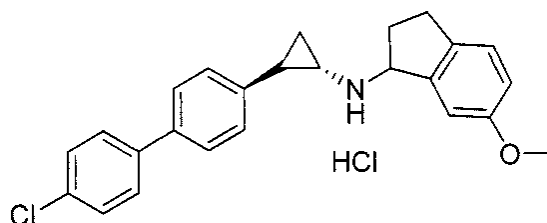
40

45

**[0285]** Los siguientes compuestos pueden sintetizarse siguiendo el método descrito para el Ejemplo 9, usando el derivado de trans-ciclopropilamina correspondiente ácidos borónicos disponibles en el mercado.

5 Ejemplo 10: clorhidrato de N-((trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

**[0286]**

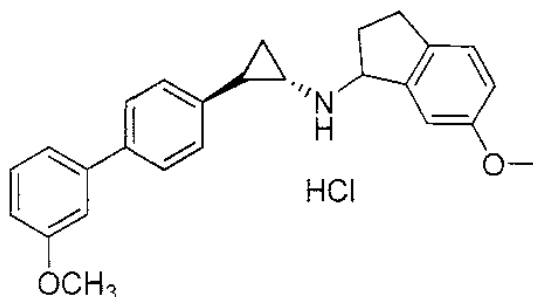


10 **[0287]** RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,41 (m, 1H), 1,64-1,70 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,66 (d, 3H), 4,88 (a, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 9,84 (a, 1H), 10,05 (a, 1H). EM (M+H): 390,1.

Ejemplo 11: clorhidrato de 6-metoxi-N-((trans)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

15

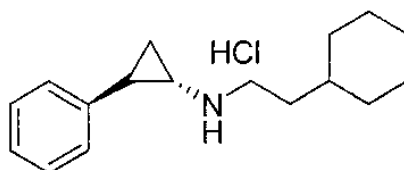
**[0288]**



20 **[0289]** RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,40 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,65 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,90 (a, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,23 (m, 6H), 7,35 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 9,63 (a, 1H), 9,79 (a, 1H). EM (M+H): 386,1.

Ejemplo 12: clorhidrato de N-trans-(2-ciclohexiletil)-2-fenilciclopropanamina

25 **[0290]**

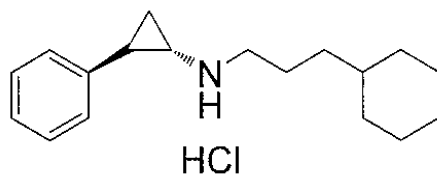


30 **[0291]** A una solución del Intermedio B (1,5 g, 6,42 mmol) en dimetilformamida (DMF, 30 ml) se le añadió hidruro sódico (0,38 mg, 9,64 mmol) y la suspensión se agitó 30 min a temperatura ambiente. Después, se añadió bromuro de 1-ciclohexiletilo (1,2 ml, 7,71 mmol) y la suspensión se agitó 12 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en diclorometano (60 ml) y se lavó con agua, salmuera y agua, se secó y se concentró. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto protegido con Boc (1,4 g). Este sólido se disolvió en diclorometano y se añadió HCl (15 ml). El precipitado se filtró, se lavó con éter frío y se secó para proporcionar el producto deseado (1,56 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,05 (m, 13H), 1,21 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 5H), 8,2 (s a, 2H). EM (M+H): 245,0.

**[0292]** Los siguientes compuestos pueden sintetizarse siguiendo el método descrito para el Ejemplo 12 usando los haluros de alquilo correspondientes disponibles en el mercado.

40 Ejemplo 13: clorhidrato de (trans)-N-(3-ciclohexilpropil)-2-fenilciclopropanamina

**[0293]**

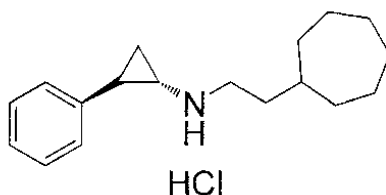


**[0294]** RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 0,94 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 1,35 (c, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,72 (m, 8H), 2,43 (m, 1H), 2,93 (quin, 1H), 3,14 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,30 (t, 2H). EM (M+H): 258,0.

5

Ejemplo 14: clorhidrato de (trans)-N-(2-cicloheptil)etil-2-fenilciclopropanamina

**[0295]**



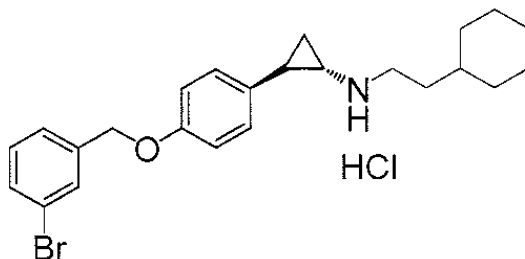
10

**[0296]** RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1,10 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,45 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,71 (t, 2H), 1,79 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,93 (quin, 1H), 3,16 (t, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,31 (t, 2H). EM (M+H): 258,0.

Ejemplo 15: clorhidrato de (trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)-N-(2-ciclohexil)etilciclopropanamina

15

**[0297]**



Etapa 1:

- 20 **[0298]** A una solución de *tert*-butil-(trans)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropilcarbamato (Intermedio N, 5 g, 20,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,8 g, 50,0 mmol) en DMF seca (10 vol) se le añadió bromuro de 3-bromobencilo (5 g, 20,0 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía
- 25 ultrarrápida para dar (trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (5,2 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

- 30 **[0299]** A una solución enfriada de (trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (5,2 g) en Et<sub>2</sub>O (50 ml) a 0 °C, se le añadió HCl en Et<sub>2</sub>O (50 ml), se agitó durante 16 h a TA. El disolvente se evaporó, el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O (2 x 20 ml) para conseguir clorhidrato de (trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)ciclopropanamina (3,3 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. La sal HCl se hizo de base libre usando una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se usó en la siguiente reacción.

35

Etapa 3:

- [0300]** A una solución de (trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)ciclopropanamina (2 g, 6,2 mmol) y 2-ciclohexilacetaldehído (790 mg, 6,2 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió lentamente triacetoxi borohidrato sódico (2,3 g, 2 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 20 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (627 mg, 3 equiv.) a 0 °C a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre

40

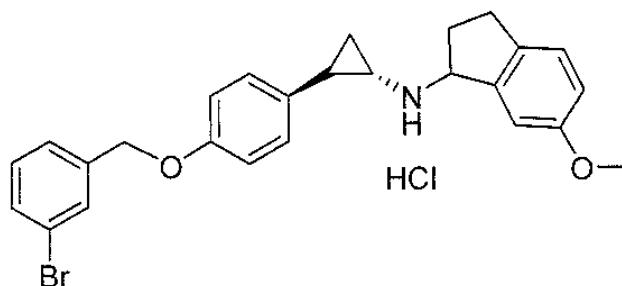
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:éter de petróleo para conseguir (trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanoamina (500 mg, 21 %) en forma de un líquido amarillo pálido.

5 **[0301]** RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,90 (c, 2H), 1,18 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,53 (c, 2H), 1,65 (a, 4H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,51 (a, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 9,16 (a, 2H). EM (M+H): 428,2.

10 **[0302]** Los siguientes compuestos pueden sintetizarse siguiendo el método descrito para el Ejemplo 15, usando la trans-ciclopropilamina correspondiente y los aldehídos o cetonas disponibles en el mercado.

Ejemplo 16: clorhidrato de N-((trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

**[0303]**



15

**[0304]** RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,28 (m, 1H), 1,48-1,57 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,64 (d, 3H), 4,86 (a, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 9,57 (a, 1H), 9,74 (a, 1H). EM (M+H): 464,1.

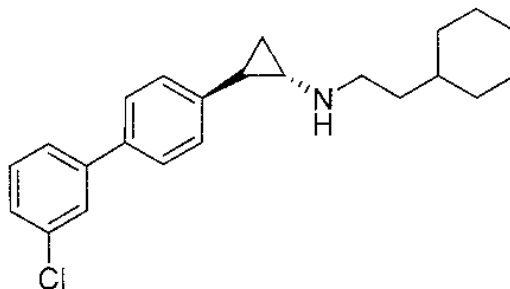
20

**[0305]** Los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los esquemas sintéticos descritos o variaciones de los mismos por un experto ordinario usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ejemplo 17: (trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina.

25

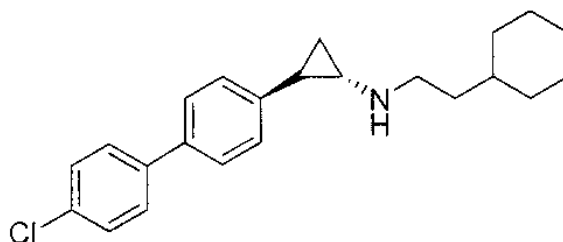
**[0306]**



30 **[0307]** RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,91 (c, J = 12 Hz, 2H), 1,13-1,24 (m, 3H), 1,34 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,47-1,60 (m, 3H), 1,60-1,74 (m, 5H), 2,54 (s a, 1H), 3,01 (s a, 1H), 3,07 (s a, 2H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8 Hz, 3H), 7,71 (s, 1H), 9,21 (s a, 2H). EM (M+H): 354,1.

Ejemplo 18: (trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina.

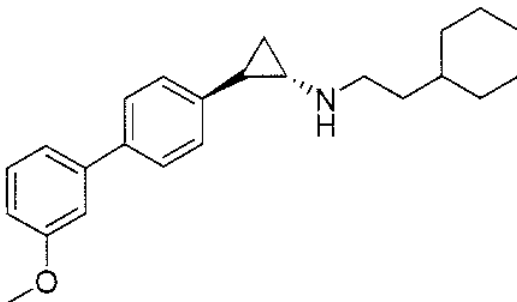
35 **[0308]**



**[0309]** RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,92 (c, *J* = 12 Hz, 2H), 1,10-1,26 (m, 3H), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 3H), 1,60-1,76 (m, 5H), 2,54 (s a, 1H), 3,02 (s a, 1H), 3,07 (s a, 2H), 7,28 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 9,18 (s a, 2H). EM (M+H): 354,1.

5 Ejemplo 19: (trans)-N-(2-ciclohexiletil)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropanamina.

**[0310]**

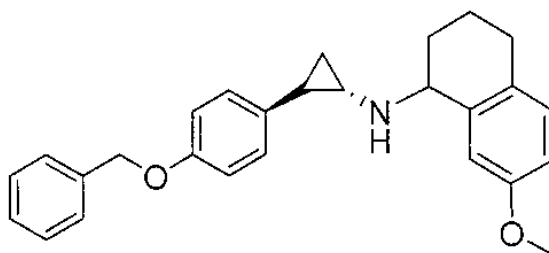


10 **[0311]** RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,91 (c, *J* = 12 Hz, 2H), 1,10-1,28 (m, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,47-1,60 (m, 3H), 1,60-1,75 (m, 5H), 2,56 (s a, 1H), 3,00 (s a, 1H), 3,07 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,88-6,96 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 9,24 (s a, 2H). EM (M+H): 350,2.

Ejemplo 20: N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

15

**[0312]**



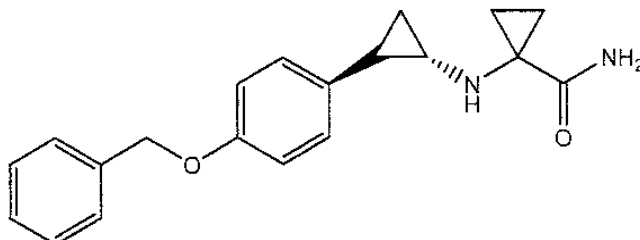
20 **[0313]** RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 1,30-1,52 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,64-2,92 (m, 2H), 3,01-3,08 (m, 1H), 3,38 and 3,46 (2s, 3H), 4,58-4,65 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,88-7,12 (m, 4H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,39-7,56 (m, 5H). EM (M+H): 400,2.

**[0314]** Sin estar unido por la teoría, se cree que los compuestos descritos en los ejemplos anteriores son inhibidores selectivos potentes de LSD1 y pueden tener uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad en la que es deseable inhibición de LDS1.

25

Ejemplo 21: 1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)ciclopropanocarboxamida

**[0315]**



30

Ejemplo 22: Ensayos Biológicos

35 **[0316]** Los compuestos de la invención pueden ensayarse respecto de su capacidad para inhibir a LSD1. La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir a LSD1 puede ensayarse del siguiente modo. Se adquirió proteína LSD1 recombinante humana a través de BPS Bioscience Inc. Para controlar la actividad enzimática de LSD1 y/o su tasa de inhibición por los inhibidores de interés de la presente invención, se seleccionó como sustrato el péptido H3-K4

dimetilado (Millipore). Se estimó la actividad de desmetilasa, en condiciones anaerobias, midiendo la liberación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producida durante el proceso catalítico, usando el kit de ensayo acoplado a peróxido/peroxidasa Amplex® Red (Invitrogen).

5 **[0317]** En resumen, se incubó una cantidad fija de LSD1 sobre hielo durante 15 minutos, en ausencia y/o presencia de diversas concentraciones de inhibidor (por ejemplo, de 0 a 75 µM, dependiendo de la fuerza del inhibidor). Se usó tranilcipromina (Biomol International) con control para la inhibición. En el experimento, cada concentración de inhibidor se ensayó por triplicado. Después de dejar que la enzima interactuase con el inhibidor, se añadieron 12,5 µM de péptido H3-K4 dimetilado a cada reacción y se dejó reposar el experimento durante 1 hora a 37°C en la oscuridad. Las reacciones enzimáticas se configuraron en un tampón de fosfato de sodio 50 mM a pH 7,4. Al final de la incubación, Se añadieron el reactivo Amplex® Red y solución de peroxidasa de rábano picante (HPR) a la reacción de acuerdo con las recomendaciones proporcionadas por el proveedor (Invitrogen), y se dejaron incubar durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente en la oscuridad. Se usó una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 µM como control de la eficacia del kit. La conversión del reactivo Amplex® Red a resorufina debido a la presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el ensayo se controló mediante fluorescencia (excitación a 540 nm, emisión a 590 nm) usando un lector de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se usaron unidades arbitrarias para medir el nivel de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producido en ausencia y/o presencia de inhibidor.

**[0318]** Se obtuvo la actividad máxima de desmetilasa de LSD1 en ausencia de inhibidor y se corrigió respecto de la fluorescencia de fondo en ausencia de LSD1. Se estimó la Ki (CI50) de cada inhibidor a la mitad de la actividad máxima.

**[0319]** Los resultados presentados en la tabla 1 a continuación muestran los resultados de los estudios de inhibición de LSD1 para una serie compuestos de ejemplo. Se observó que Parnate (2-trans fenilciclopropilamina) tiene una Ki de desde aproximadamente 15 a 35 micromolar, dependiendo de la preparación enzimática. Los estudios demuestran que los compuestos de la invención tienen una inhibición de LSD1 inesperadamente potente.

Ejemplo 23: Ensayos biológicos - Ensayos de monoamina oxidasa para determinar la selectividad de los compuestos de la invención para LSD1

30 **[0320]** Se adquirieron las proteínas monoamina oxidasa humanas recombinantes MAO-A y MAO-B a través de Sigma Aldrich. Las MAO catalizan la desaminación oxidativa de las aminas primarias, secundarias y terciarias. Para controlar las actividades enzimáticas de las MAO y/o su tasa de inhibición por los inhibidores de interés, se empleó un ensayo de exploración (de inhibidor) basado en fluorescencia. Como sustrato, se seleccionó 3-(2-aminofenil)-3-oxopropanamina (dibromhidrato de kinuramina, Sigma Aldrich), un compuesto no fluorescente. La kinuramina es un sustrato no específico para la actividad de ambas MAO. A medida que se produce la desaminación oxidativa por las actividades de las MAO, la kinuramina se convierte en 4-hidroxiquinolina (4-HQ), un producto fluorescente resultante.

**[0321]** La actividad de monoamina oxidasa se estimó midiendo la conversión de kinuramina en 4-hidroxiquinolina. Los ensayos se llevaron a cabo en placas negras de 96 pocillos de fondo transparente (Corning) en un volumen final de 100 µl. El tampón de ensayo fue HEPES 100 mM, pH 7,5. Cada experimento se llevó a cabo por triplicado dentro del mismo experimento.

45 **[0322]** En resumen, se incubó una cantidad fija de MAO (0,25 µg para MAO-A y 0,5 µg para MAO-B) sobre hielo durante 15 minutos en el tampón de reacción, en ausencia y/o presencia de diversas concentraciones de inhibidor (por ejemplo, de 0 a 50 µM, dependiendo de la fuerza del inhibidor). Se usó tranilcipromina (Biomol International) con control para la inhibición.

**[0323]** Después de dejar que las enzimas interactuasen con el inhibidor, se añadieron de 60 a 90 µM de kinuramina a cada reacción para el ensayo de MAO-B y MAO-A, respectivamente, y se dejó reposar la reacción durante 1 hora a 37°C en la oscuridad. La desaminación oxidativa del sustrato se detuvo añadiendo 50 µl (v/v) de NaOH 2N. La conversión de kinuramina a 4-hidroxiquinolina se controló mediante fluorescencia (excitación a 320 nm, emisión a 360 nm) usando un lector de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se usaron unidades arbitrarias para medir los niveles de fluorescencia producidos en ausencia y/o en presencia de inhibidor.

55 **[0324]** El máximo de actividad de desaminación oxidativa se obtuvo midiendo la cantidad de 4-hidroxiquinolina formada a partir de la desaminación de la kinuramina en ausencia de inhibidor y se corrigió respecto de la fluorescencia de fondo en ausencia de enzimas MAO. La Ki (CI50) de cada inhibidor se determinó a V<sub>máx</sub>/2.

Tabla 1: Resumen de datos de los estudios de inhibición de MAO-A, MAO-B y LSD1

Ejemplo n.º	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	II	II, III	III
2	II	II	III

Ejemplo n.º	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
3	II	II	II, III
4	II	II	III
5	II	II	III
6	II	II	III
7	I	I	III
8	II	II	III
9	II	II	III
10	II	II	IV
11	II	II	IV
12	II	II	III
13	II	II	III
14	II	II	III
15	II	III	III
16	II	II	III
18	II	II	III, IV
20	II	II	III

**[0325]** Los intervalos para el valor de Ki comunicados en la tabla 1 son para MAO-A - I = mayores de 40  $\mu\text{M}$  y II = entre 1  $\mu\text{M}$  y 40  $\mu\text{M}$ ; para MAO-B - I = mayores de 40  $\mu\text{M}$ , II = entre 1  $\mu\text{M}$  y 40  $\mu\text{M}$ , y III = entre 0,1  $\mu\text{M}$  y 1  $\mu\text{M}$ ; para LSD1 - I = mayores de 40  $\mu\text{M}$ , II = entre 1  $\mu\text{M}$  y 40  $\mu\text{M}$ , III = entre 0,1  $\mu\text{M}$  y 1  $\mu\text{M}$ , e IV = entre 0,001  $\mu\text{M}$  y 0,1  $\mu\text{M}$ . Si se enumeran dos intervalos, esto significa que el valor se encuentra próximo al límite del solape, por ejemplo, II, III significa aproximadamente 1  $\mu\text{M}$ .

**[0326]** Se observó que la mayoría de los compuestos de los ejemplos tienen valores de Ki (CI50) para MAO-A y MAO-B mayores de 1  $\mu\text{M}$  mientras que los valores de Ki de LSD1 se encontraban en el intervalo nanomolar y bajo nanomolar.

10 Se observó que la trans-2-fenilciclopropilamina (tranilcipromina) tiene una Ki para MAO-A de aproximadamente 2  $\mu\text{M}$  y una Ki de aproximadamente 0,6  $\mu\text{M}$  para MAO-B y de aproximadamente 15-35  $\mu\text{M}$  para LSD1 en estos ensayos descritos en el presente documento.

**[0327]** Por lo tanto, la invención proporciona inhibidores selectivos para LSD1. Los inhibidores selectivos de LSD1 tienen valores de Ki para LSD1 que son al menos 2 veces menores que el valor de Ki para MAO-A y/o MAO-B.

15 **[0328]** Por lo tanto, los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 inesperadamente potentes e inesperadamente selectivos para LSD1 en comparación con MAO-A y MAO-B. Hay compuestos de la invención que inhiben tanto a LSD1 como a MAO-B en mayor medida que a MAO-A y por lo tanto son inhibidores duales de LSD1 y MAO-B.

20 **[0329]** Algunos compuestos de la invención tienen actividad de MAO-B y pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades tratables mediante la inhibición de MAO-B, tales como la depresión y las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington.

25 Ejemplo 24: Estudio en línea celular de cáncer

**[0330]** Se obtuvo la línea celular de cáncer de colon humano HCT116 a través de la American Type Culture Collection (ATCC, por sus siglas en inglés; CCL-247). La línea celular HCT116 se mantuvo en DMEM GlutaMAX (Invitrogen) complementado con suero fetal de ternero al 10%.

30 **[0331]** Las células se cultivaron en una incubadora humidificada a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5%.

Ensayo de Alamar Blue

35 **[0332]** Las células se emplacaron en placas de 96 pocillos a una densidad de 6000 células/pocillo en 100  $\mu\text{l}$  de medio 24 h antes de la adición de los fármacos. Estos se añadieron entonces a concentraciones de 100  $\mu\text{M}$  a 0,45 nM (cada



concentración por triplicado). Para hacer esto, se preparó una placa de dilución de fármaco al doble de las concentraciones de exploración. A las 72 horas, se llevó a cabo el ensayo de viabilidad de Alamar Blue (Biosource, Invitrogen) siguiendo el protocolo del fabricante. En resumen, se añadió Alamar Blue diluido en medio a las células hasta tener una solución al 5%. Las células se incubaron a 37 °C, 3 horas y a temperatura ambiente, 30 min. Las células sin fármaco y las células sin fármaco y lisadas con Triton X-100 se usaron como controles. La fluorescencia se controló a las longitudes de onda de 530 nm de excitación y 590 nm de emisión. Los resultados se cuantificaron usando un lector de microplacas Infinite F200 (Tecan Group, Ltd.). Se calcularon las CE50 como la dosis de fármacos necesarias para inhibir el crecimiento celular en un 50%, con el programa informático Origin 7.0.

10 **[0333]** El valor de CE50 ( $\mu\text{M}$ ) obtenido para el compuesto de ejemplo n.º 1 fue de aproximadamente 37,7  $\mu\text{M}$ , para el compuesto de ejemplo n.º 2 de aproximadamente 50  $\mu\text{M}$ , para el compuesto de ejemplo n.º 3 de aproximadamente 37  $\mu\text{M}$ , para el compuesto de ejemplo n.º 9 de aproximadamente 35,1  $\mu\text{M}$ , para el compuesto de ejemplo n.º 11 de aproximadamente 22,3  $\mu\text{M}$ , para el compuesto de ejemplo n.º 12 de aproximadamente 63,8  $\mu\text{M}$ , y para el compuesto de ejemplo n.º 15 de aproximadamente 13,3  $\mu\text{M}$ .

15

**[0334]** Sin quedar ligados a la teoría, los inventores consideran que los compuestos de fórmula 1 que tienen para (A') un grupo aromático, tal como arilalquilo, arilo, y arilalcoxi tienen una excelente penetración y actividad en las células (o las versiones sustituidas de los mismos). Estos tipos de fármacos pueden ser *meta* o *para* respecto del anillo de ciclopropilo de los compuestos de fórmula 1 y son preferentemente *para*. También se descubrió inesperadamente que los compuestos tales como aquellos en los ejemplos 1, 2, 3, 4 y 5 y otros en los ejemplos, tales como aquellos que tienen grupos carbocíclicos unidos directamente al grupo amina del núcleo de fenilciclopropilamina son inhibidores selectivos y potentes de LSD1. Además, se descubrió inesperadamente que los derivados de fenilciclopropilamina con grupos alquilo sustituyendo a la amina en donde los grupos alquilo están sustituidos con carbociclos y cicloalquilos son inhibidores inesperadamente buenos de LSD1. Además, los compuestos de la invención tienen buena actividad en los ensayos de viabilidad celular con líneas celulares de cáncer.

**[0335]** Estudios anteriores acerca de LSD1 descubrieron que está implicada en la proliferación y crecimiento celular. Algunos estudios han vinculado a LSD1 como una diana terapéutica para el cáncer. Huang et al. (2007) PNAS 104:8023-8028 observaron que los inhibidores de LSD1 de poliamina provocan de manera modesta la reexpresión de genes silenciados de manera aberrante en células cancerosas y en particular en el cáncer de colon (Huang et al. Clin Cancer Res. 1 de diciembre (2009);15(23):7217-28. Publicación electrónica del 24 de noviembre de 2009. PMID: 19934284). Scoumanne et al. ((2007) J. Biol. Chem. 25 de mayo;282(21):15471-5) observaron que la deficiencia en LSD1 da lugar a una detención parcial del ciclo celular en G2/M y sensibiliza a las células a la supresión del crecimiento inducida por daño en el ADN. Kahl et al. ((2006) Cancer Res. 66(23): 11341-7.) observaron que la expresión de LSD1 está correlacionada con la agresividad del cáncer de próstata. Metzger et al. comunicaron que la modulación de LSD1 mediante ARNpi y pargilina regula al receptor de andrógenos (AR) y puede tener un potencial terapéutico en cánceres donde está implicado AR, tales como el cáncer de próstata, de testículos y cerebral. Lee et al. ((2006) Chem. Biol. 13:563-567) comunicaron que la tranilcipromina deprime la expresión génica de *Egr-1* en algunas líneas de cáncer. Se está acumulando un cúmulo de pruebas acerca de que *Egr-1* es un gen supresor tumoral en muchos contextos. Calogero et al. (2004) Cancer Cell International 4:1, comunicaron que la expresión exógena de EGR-1 dio como resultado la detención del crecimiento y la eventual muerte celular en líneas celulares de cáncer primario; Lucerna et al. (2006) Cancer Research 66, 6708-6713 demostraron que la expresión sostenida de *Egr-1* provoca efectos antiangiogénicos e inhibe el crecimiento tumoral en algunos modelos; Ferraro et al. ((2005) J. Clin. Oncol. 20 de marzo;23(9):1921-6) comunicaron que *Egr-1* está regulado negativamente en pacientes con cáncer de pulmón con un mayor riesgo de recurrencia y pueden ser más resistentes a la terapia. Por lo tanto, el aumento de la expresión de *Egr-1* mediante la inhibición de LSD1 es una estrategia terapéutica para algunos cánceres. Estudios recientes han relacionado también a LSD1 con el cáncer cerebral (Schulte et al. (2009) Cancer Res. 1 de marzo;69(5):2065-71). Otros estudios han relacionado a LSD1 con el cáncer de mama (Lims et al. Carcinogenesis. 30 de diciembre de 2009. [Publicación electrónica nunca impresa] PMID: 20042638).

50

**[0336]** Por lo tanto, un cúmulo de pruebas ha implicado a LSD1 en una serie de cánceres, lo que sugiere que LSD1 es una diana terapéutica para el cáncer. Los presentes inventores han descubierto una clase de inhibidores de LSD1 que pueden usarse para tratar enfermedades en las que LSD1 está implicada como diana terapéutica, como el cáncer. Por consiguiente, los compuestos de fenilciclopropilamina de la invención pueden usarse para tratar dichas enfermedades.

55

**[0337]** Estudios recientes también han relacionado a LSD1 con la infección y reactivación vírica. En particular, se ha demostrado que los inhibidores farmacológicos de LSD1, tales como parnate y el *knockdown* de LSD1 con ARNpi causó una infectividad vírica reducida y una reactivación reducida después de la latencia (Liang et al. (2009) Nat. Med. 15:1312-1317). Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir las infecciones víricas. Además, se cree que los compuestos de la invención pueden tratar o prevenir la reactivación vírica después de la latencia.

60

**[0338]** Estudios anteriores comunicados en la bibliografía indicaron las sustituciones en el grupo amina de las fenilciclopropilaminas redujeron la capacidad del compuesto para inhibir a las amina oxidasas, que tienen una homología estructural significativa con LSD1. Por ejemplo, Zirkle et al. ((1962) J. Med. Chem. 1265-1284) observaron

65

que un sustituyente metilo en el grupo amina reducía la actividad ligeramente mientras que una sustitución con grupos alquilo mayores y grupos que portan un sistema de anillo, como los aralquilos, redujeron sustancialmente la actividad de MAO. Los inventores de la presente invención han descubierto inesperadamente que una serie de sustituciones en el grupo amina de la arilciclopropilamina producen potentes inhibidores de LSD1. Además, los compuestos de fórmula 5 1 con sustituyentes en la posición *para* en el anillo de fenilo del núcleo del fenilciclopropilamino que tienen un grupo aromático dan como resultado compuestos elevadamente activos y selectivos. Los resultados de la presente invención demuestran que modificaciones adicionales en el núcleo de la arilciclopropilamina tales como las descritas en el presente documento pueden dar como resultado potentes inhibidores de LSD1. También se contemplan como potentes inhibidores selectivos de LSD1 de la invención los derivados de heteroarilciclopropilamina (compuestos de 10 fórmula 1 en donde (A) es un heteroarilo de fórmula 2 en donde (W) es un heteroarilo). Los ejemplos muestran compuestos que inhiben a LSD1 de manera selectiva en comparación con MAO-A y MAO-B. Por lo tanto, los inventores han identificado una nueva clase de inhibidores de LSD1 que contienen aril y heteroarilciclopropilamina con una potencia y selectividad inesperadas por LSD1, una diana biológicamente relevante en oncología. Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención. La simple mención de las publicaciones y solicitudes de 15 patentes no constituye necesariamente una admisión de que sean técnica anterior para la presente solicitud.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1

5 (A')<sub>x</sub>-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D) 1

donde:

(A) es heteroarilo o arilo;

10 cada (A'), si está presente, se selecciona independientemente entre arilo, arilalcoxi, arilalquilo, heterociclilo, ariloxi, halo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi y ciano, donde cada (A') se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinilo;

X es 0, 1, 2 o 3;

15 (B) es un anillo de ciclopropilo, donde (A) y (Z) están unidos covalentemente a diferentes átomos de carbono de (B);

(Z) es -NH-;

(L) se selecciona entre un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y

20 (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi;

o un enantiómero, un diastereómero o una mezcla de los mismos o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

25

N-(2-fenilciclopropil)-ciclopentanamina;

10,11-dihidro-N-(2-fenilciclopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina; y

trans-N-(2-fenilciclopropil)-ciclohexanamina.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde (D) es cicloalquilo o benzocicloalquilo, donde dicho cicloalquilo o dicho benzocicloalquilo tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

35 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde (D) es cicloalquilo que tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

40 4. El compuesto de la reivindicación 3, donde (D) es cicloalquilo que tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde (A) es un grupo fenilo.

45 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde X es 1 y (A') es un grupo arilo o un grupo arilalcoxi, donde dicho (A') tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalcoxi, alquilo, alcoxi, amido, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, heteroarilo, ciano, sulfonilo y sulfinilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde X es 0.

50 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde (L) es un enlace sencillo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el grupo (D) tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

55

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el grupo (D) tiene 1 sustituyente elegido entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

60 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 6-10, donde (A) se selecciona entre piridilo, pirimidinilo y tiofenilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 7 u 8, donde (A) es fenilo; X es 0; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 1 sustituyente, donde dicho sustituyente se selecciona independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, halo, amido, ciano, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

65

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 7 u 8, donde (A) es fenilo; X es 0; y (D) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 1 sustituyente, donde dicho sustituyente se selecciona independientemente entre -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde (A) y (Z) están en la orientación trans con respecto al anillo de ciclopropilo (B).
- 10 15. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre:
- N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-4,5-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 15 N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 6-metoxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 6-cloro-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-fenilciclopropil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 7-metoxi-N-((trans)-2-fenilciclopropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina;  
 20 N-((trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-((trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 6-metoxi-N-((trans)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 N-trans-(2-ciclohexiletil)-2-fenilciclopropanamina;  
 (Trans)-N-(3-ciclohexilpropil)-2-fenilciclopropanamina;  
 25 (Trans)-N-(2-cicloheptiletil)-2-fenilciclopropanamina;  
 (Trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)-N-(2-ciclohexiletil) ciclopropanamina;  
 N-((trans)-2-(4-(3-bromobenciloxi)fenil)ciclopropil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;  
 (Trans)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina;  
 (Trans)-2-(4'-clorobifenil-4-il)-N-(2-ciclohexiletil)ciclopropanamina;  
 30 (Trans)-N-(2-ciclohexiletil)-2-(3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropanamina;  
 N-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina; y  
 1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)ciclopropanocarboxamida;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso como medicamento.
17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 40 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o la composición farmacéutica de la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o la composición farmacéutica de la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones víricas.
- 45 20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o la composición farmacéutica de la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento o la prevención de la reactivación vírica después de la latencia.
21. Un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, el método que comprende  
 50 seleccionar o proporcionar un compuesto que es una heteroarilciclopropilamina sustituida o una arilciclopropilamina sustituida, y determinar la capacidad del compuesto para inhibir LSD1 y MAO-A y/o MAO-B, en el que un compuesto que inhibe LSD1 en mayor medida que MAO-A y/o MAO-B se identifica como un inhibidor selectivo de LSD1, y en el que adicionalmente la heteroarilciclopropilamina sustituida o la arilciclopropilamina sustituida se define como sigue a continuación en la Fórmula 2:
- 55
- $$(R3)-(W)-(ciclopropil)-(NH)-(L')-(R4) \quad 2$$
- donde:
- 60 (R3) esté presente o no esté presente, cuando (R3) está presente, se selecciona entre arilalquilo, arilalcoxi, heterocicilalquilo y heterocicilalcoxi, donde dicho grupo (R3) tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo, alcoxi, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquilio, cicloalquilio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterociclilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi,  
 65 isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinito, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido,

O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo y C-amido;

(W) es un grupo arilo o heteroarilo, donde dicho (W) tiene 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterociclilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo y C-amido;

(L') es un enlazador de fórmula  $-(CH_2)_n-$  donde n se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

(R4) es un grupo carbocíclico alifático o benzocicloalquilo, donde dicho grupo carbocíclico alifático o dicho benzocicloalquilo tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, acilamino, aciloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquinilo, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalcoxi, ariloxi, ariltio, heteroariltio, ciano, cianato, haloarilo, hidroxilo, heterociclilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, isocianato, isotiocianato, nitro, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonamido, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo y C-amido.

22. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor selectivo de LSD1 de fórmula 2 tal como se ha definido en la reivindicación 21 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

24. El compuesto de la reivindicación 18 o la composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de cerebro, cáncer de piel, y cáncer de la sangre.

25

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de cerebro, cáncer de piel, y cáncer de la sangre.

30 26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, 18 o 24 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 17, 18 o 22 a 25, donde el compuesto o la composición farmacéutica es para ser administrado en combinación con un fármaco antiproliferativo, un fármaco anticáncer, un fármaco citostático, un fármaco citotóxico y/o radioterapia.