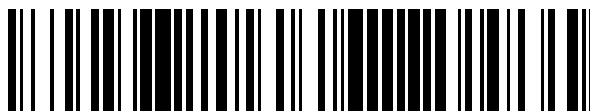


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 747**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/422</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/40</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4245</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 285/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 271/07</b>	(2006.01)
<b>C07D 285/135</b>	(2006.01)	<b>C07D 271/113</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/73</b>	(2006.01)	<b>C07D 253/07</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/20</b>	(2006.01)	<b>C07D 261/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/42</b>	(2006.01)	<b>C07D 285/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 241/20</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 263/48</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2011 PCT/EP2011/062949**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12013728**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2011 E 11749119 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2598482**

54 Título: **Inhibidores de demetilasa LSD1 basados en arilciclopropilamina y sus usos médicos**

30 Prioridad:

**31.03.2011 EP 11160738**  
**31.03.2011 EP 11160731**  
**31.03.2011 EP 11160728**  
**29.07.2010 EP 10171342**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.07.2018**

73 Titular/es:

**ORYZON GENOMICS, S.A. (100.0%)**  
**Carrera de San Jerónimo 15, 2nd Floor**  
**28014 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**ORTEGA MUÑOZ, ALBERTO;**  
**FYFE, MATTHEW, COLIN, THOR;**  
**MARTINELL PEDEMONTTE, MARC;**  
**TIRAPU FERNANDEZ DE LA CUESTA, IÑIGO y**  
**ESTIARTE-MARTÍNEZ, MARIA DE LOS ÁNGELES**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

**ES 2 674 747 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 DEMETILASA LSD1 BASADOS EN ARILCICLOPROPILAMINA Y SUS USOS MÉDICOS**

5 La invención se refiere a compuestos (hetero)aril ciclopropilamina, en particular a los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) como se han descrito y definido en la presente, y a compuestos para uso en terapia, incluyendo por ejemplo, el tratamiento o prevención de cáncer, una enfermedad o trastorno neurológico, o una infección viral.

Una expresión génica aberrante en tejidos afectados comparados con tejidos normales es una característica común de muchas enfermedades humanas. Eso es cierto para cáncer y muchas enfermedades neurológicas que están caracterizadas por cambios en patrones de expresión génica. Los patrones de expresión génica están controlados a muchos niveles en la célula. El control de la expresión génica puede ocurrir a través de modificaciones de ADN: la metilación del promotor en el ADN está asociada con la supresión de la expresión génica. Varios inhibidores de la metilación del ADN, incluyendo el éxito de ventas Vidaza™, están aprobados para uso clínico. Otra clase de modificaciones implican histonas que forman la estructura de la proteína a la que el ADN está normalmente asociado (enrollado en espiral) en células eucariotas. Las histonas juegan un papel crucial en la organización del ADN y el enrollamiento y desenrollamiento del ADN alrededor de las histonas es crítico para controlar la expresión génica – el ADN enrollado normalmente no está accesible para la transcripción de genes. Se han descubierto un número de modificaciones de histonas que incluyen la acetilación de histonas, metilación de la lisina de histonas, metilación de la arginina de histonas, ubiquitinación de histonas y sumoilación de histonas, y muchas de las cuales modifican la accesibilidad al ADN asociado por parte de la maquinaria transcripcional de las células. Estas marcas de histonas sirven para reclutar varios complejos de proteínas implicados en la transcripción y la represión. Un número creciente de estudios dibujan una imagen compleja de cómo varias combinaciones de marcas de histonas controlan la expresión génica de un modo específico de tipo celular y se ha creado un nuevo término para capturar este concepto: el código de histonas.

La marca de histona prototípica es la acetilación de histona. La acetil transferasa de histonas y las desacetilasas de histonas son las máquinas catalíticas implicadas en la modulación de esta marca de histona aunque estas enzimas son típicamente partes de complejos multiproteicos que contienen otras proteínas implicadas en leer y modificar las marcas de histonas. Los componentes de estos complejos de proteínas son típicamente de tipo celular y comprenden típicamente reguladores transcripcionales, represores, co-represores, receptores asociados con la modulación de la expresión génica (por ejemplo, receptor de estrógeno o andrógeno). Los inhibidores de la desacetilación de histonas alteran el perfil de la acetilación de histonas de la cromatina. Por consiguiente, los inhibidores de la desacetilasa de histonas como SAHA, TSA y muchos otros han demostrado alterar la expresión génica en varios modelos animales *in vitro* e *in vivo*. Clínicamente, los inhibidores de la desacetilasa de histonas han demostrado actividad en el marco del cáncer y están siendo investigados para indicaciones oncológicas así como para trastornos neurológicos y otras enfermedades.

Otra modificación que está implicada en la regulación de la expresión génica es la metilación de histonas incluyendo metilación de lisinas y de argininas. 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.

Un grupo de enzimas conocidas como metiltransferasas de las lisinas de histonas y demetilasas de las lisinas de histonas están implicadas en las modificaciones de las lisinas de histonas. Recientemente, se ha descubierto que una enzima demetilasa de las lisinas de histonas humana en particular llamada Demetilasa 1 específica de lisina (LSD1) (Shi *et al.* (2004) *Cell* 119:941) está implicada en esta modificación crucial de las histonas. LSD1 tiene un cierto grado de similitud estructural y de identidad/homología de aminoácidos con las poliamino oxidasas y las monoamino oxidasas, todas las cuales (es decir MAO-A, MAO-B y LSD1) son amino oxidasas dependientes de la flavina que catalizan la oxidación de enlaces nitrógeno-hidrógeno y/o enlaces nitrógeno-carbono.

Varios grupos han descrito en la literatura inhibidores de LSD1. Recientemente, Sharma *et al.* han descrito una nueva serie de análogos de urea y tiourea basados en una serie anterior de poliaminas que mostraron inhibir la LSD1 y modular la metilación de histonas y la expresión génica en las células ((2010) *J. Med. Chem.* PMID: 20568780). Sharma *et al.* vieron que “hasta la fecha, sólo unos pocos compuestos existentes han mostrado inhibir la LSD1”. Se hicieron algunos esfuerzos para hacer análogos del péptido de la histona que es metilado por la enzima, otros esfuerzos se focalizaron más en pequeñas moléculas como moléculas basadas en inhibidores MAO conocidos.

WO2010/043721 también divulga inhibidores de LSD1. Compuestos que contienen ciclopropilamina se conoce que inhiben un número de dianas importantes clínicamente incluyendo amino oxidasas como Monoamina Oxidasa A (MAO-A o MAOA), Monoamina Oxidasa B (MAO-B o MAOB), y Demetilasa 1 Específica de Lisina (LSD1).

Tranilcipromina (también conocido como 2-fenilciclopropilamina), que es el ingrediente activo de Parnate® y uno de los ejemplos más conocidos de una ciclopropilamina, se sabe que inhibe todas estas enzimas.

5 Gooden *et al.* describieron análogos de la trans-2-arilciclopropilamina que inhiben la LSD1 con valores de  $K_i$  en el rango de 188-566 micromolar (Gooden *et al.* ((2008) *Bioorg. Med. Chem. Let.* 18:3047-3051)). La mayoría de estos compuestos eran más potentes frente MAO-A comparado con MAO-B. Ueda *et al.* ((2009) *J. Am. Chem. Soc.* 131(48):17536-17537) describieron análogos de la ciclopropilamina selectivos para LSD1 sobre MAO-A y MAO-B  
10 que fueron diseñados basados en estructuras cristalinas descritas de Rayos-X de estas enzimas con un aducto FAD-fenilciclopropilamina y FAD-péptido N-propargil lisina. El valor de IC50 descrito para la fenilciclopropilamina era alrededor de 32 micromolar para LSD1 mientras que los compuestos 1 y 2 tenían valores de 2.5 y 1.9 micromolar, respectivamente.

15 Mimasu *et al.* describen una serie de derivados de la fenilciclopropilamina que tiene sustituciones benzoil en la posición *orto* (2010) *Biochemistry* PMID: 20568732. Compuestos de estas series sustituidos en *orto* sin un grupo benzoil en la posición *orto* por ejemplo fenilo, alcoxi, o que tienen una combinación de sustituciones *orto* y *para* eran inhibidores LSD1 menos potentes que los compuestos que tienen sustituyentes benzoil en la posición *orto*. Los compuestos más activos de esta serie tenían un grupo benzoil en la posición *orto* y uno o dos sustituciones fluoro en  
20 *meta*:- bifenilos como S1310 y compuestos que tienen grupos grandes en la posición *para* eran inhibidores LSD1 menos efectivos.

Las fenilciclopropilaminas han sido objeto de muchos estudios diseñados para elucidar una 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  
25 US nos. 3,365,458; 3,471,522; 3,532,749) han descrito la síntesis y actividad de un número de compuestos relacionados con la fenilciclopropilamina. Otros compuestos tipo fenilciclopropilamina están descritos en Bolesov *et al.* ((1974) *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 10:8 1661-1669) y en la Patente Rusa No. 230169 (19681030).

Se han llevado a cabo estudios con compuestos relacionados con la fenilciclopropilamina para determinar la selectividad MAO-A versus MAO-B ya que los inhibidores MAO-A pueden causar efectos secundarios peligrosos (ver  
30 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).

35 Binda *et al.* examinaron una serie de derivados de fenilciclopropilamina en relación con su actividad inhibidora contra LSD1 y LSD2, así como también examinaron cuestiones estereoquímicas en relación al anillo ciclopropilo (*J. Am. Chem. Soc.* (2010) May 19;132(19):6827-33). Binda *et al.* describieron que sus derivados de fenilciclopropilamina sustituidos en *para* no son selectivos y que como grupo son mejor inhibidores MAO-A que MAO-B. Además, su actividad inhibidora contra MAO-A y LSD1 era aproximadamente la misma.

40 Las ciclopropilaminas sustituidas pueden ser quirales. Los compuestos quirales están a menudo caracterizados por su habilidad de rotar planos de luz polarizada y son referidos típicamente como (+) o (-) dependiendo de la dirección en que rotan la luz. Otra nomenclatura es la *d*- y *l*- que son abreviaciones de dextro rotatorio y levo rotatorio. La designación R y S se utiliza para especificar configuraciones absolutas ya que la habilidad de las moléculas quirales  
45 para rotar planos de luz polarizada, por ejemplo, la dirección de la rotación, no siempre correlaciona con configuraciones absolutas.

La tranilcipromina tiene dos estereocentros que corresponden a los carbonos del anillo ciclopropilo que tienen el sustituyente amino y el sustituyente fenilo. En teoría, un compuesto que tiene la estructura fenilciclopropilamina de la  
50 tranilcipromina puede tener cuatro configuraciones estereoquímicas: dos que corresponden a la *cis* (1S,2S o 1R,2R) y dos que corresponden a la *trans* (1S,2R o 1R,2S). La tranilcipromina corresponde al isómero *trans* de la 2-fenilciclopropilamina y es un racémico de los enantiómeros (-) y (+) (eso es, una mezcla 50:50 de los enantiómeros 1S,2R y 1R,2S) y por consiguiente es ópticamente inactivo.

55 El enantiómero (-) de la tranilcipromina se sintetizó, caracterizó y se determinó la configuración absoluta. Riley *et al.* (1972) *J. Med. Chem.* 15(11):1187-1188. Se determinó que el estereoisómero (-) tiene la configuración absoluta 1R,2S mediante la síntesis a partir del ácido 1R,2R-2-fenilciclopropanocarboxílico. Estudios posteriores utilizando otras técnicas confirmaron esta asignación (Binda *et al.* (2010) *JACS* 132:6827-6833) mediante la determinación de

la estructura de rayos-X del derivado *para*-bromo de un estereoisómero de la 2-fenilciclopropilamina y comparación con el espectro CD de los estereoisómeros de la tranilcipromina. Estos resultados fueron confirmados mediante síntesis estereoselectiva de los enantiómeros de la tranilcipromina.

5 Está descrito que el isómero (+) (1S,2R) de la *trans*-2-fenilciclopropilamina es más potente contra MAO que el isómero (-) (1R,2S) (Riley *et al.* (1972) *J. Med. Chem.* 15(11):1187–1188) utilizando un modelo *in vivo* de convulsión por triptamina (Zirkle *et al.* (1962) *J. Med. Pharm. Chem.* 5:1265).

10 Binda *et al.* describieron una diferencia significativa en la habilidad de los estereoisómeros de la tranilcipromina para inhibir MAO-B siendo el estereoisómero (+) mucho más potente utilizando ensayos bioquímicos *in vitro*. El estereoisómero (-) (1R,2S) era un inhibidor de LSD1 ligeramente más potente que el estereoisómero (+) (Ki de 168 uM versus una Ki de 284 uM) pero estas diferencias fueron consideradas marginales por los autores (Binda *et al.* ((2010) *JACS* 132:6827-6833, ver página 6828).

15 Recientemente, un grupo describió otra investigación de los estereoisómeros de la tranilcipromina con la LSD1 (Benelkebir *et al.* (2011) *Bioorg Med. Chem.* doi: 10.1016/j.bmc.2011.02.017). Encontraron que los estereoisómeros de la tranilcipromina eran aproximadamente equipotentes para LSD1: Ki(inact) para el estereoisómero (+) era de 26.6 uM, 28.1 uM para el estereoisómero (-) y 25.0 uM para el racémico.

20 Otro grupo que estudió el efecto de la configuración estereoquímica alrededor del grupo ciclopropilamino de compuestos 2-fenilciclopropilaminas sustituidas describieron que el estereoisómero que tiene la configuración absoluta (1S, 2R) (determinada mediante RMN utilizando reactivos de desplazamiento quiral) era un inhibidor de LSD1 más potente comparado con su enantiómero, tanto en ensayos bioquímicos *in vitro* y ensayos de inhibición del crecimiento celular *in vitro* en Hela y HEK293, mientras que los enantiómeros se comportaron igual en la línea de neuroblastoma SH-SY5Y (Ogasawara *et al.* (2011) *Bioorg. Med. Chem.* Doi:10.1016/j.bmc. 2010.12.024).

30 Dadas las diferencias en los ensayos/protocolos experimentales utilizados en los diferentes estudios referenciados arriba, es difícil comparar resultados entre estudios. De todas formas, no está claro a partir de estos datos cómo los derivados o análogos de compuestos que tienen un núcleo de fenilciclopropilamina pueden ser optimizados para proporcionar inhibidores potentes de LSD1, y LSD1 y MAO-B, basado en la configuración estereoquímica de los carbonos del grupo ciclopropilo. Además, no está claro a partir de estos estudios cómo se puede modular la selectividad de compuestos aril- y hetero- ciclopropilamina N-sustituidas para LSD1 y MAO-B para proporcionar compuestos que inhiban estas enzimas en mayor potencia que MAO-A. Dichos compuestos se espera que tengan ventanas de seguridad beneficiosas al evitar la inhibición MAOA y lo que se llama el “efecto queso”.

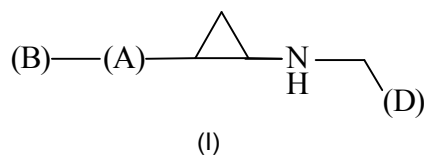
35 En vista de la falta de tratamientos adecuados para trastornos como cáncer y neurodegeneración, hay una necesidad urgente de fármacos que modifican enfermedades y fármacos que funcionen inhibiendo nuevas dianas. Hay una necesidad de desarrollar inhibidores selectivos de LSD1 mejores, en particular aquellos que inhiben selectivamente LSD1 o LSD1 en combinación con MAO-B.

40

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la identificación de compuestos y su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades. La invención proporciona compuestos (hetero)ciclopropilamina, incluyendo los compuestos de 45 Fórmula (I), (II) o (III) como se describen y definen en la presente. La presente invención proporciona particularmente un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y sus usos para tratar enfermedades. Un uso del compuesto de Fórmula (I) es para tratar o prevenir cáncer. Otro uso del compuesto de Fórmula (I) es para inhibir LSD1. La 50 presente invención se refiere así a un compuesto de Fórmula (I) o un enantiómero, un diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención de cáncer. Así, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y además se refiere a su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad humana.

55 En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



- (A) es un grupo ciclilo que tiene n sustituyentes (R3).  
5
- (B) es un grupo ciclilo o un grupo -(L1)-ciclilo , donde dicho grupo ciclilo o el grupo ciclilo comprendido en dicho grupo -(L1)-ciclilo tiene n sustituyentes (R2).  
10
- (L1) es -O-, -NH-, -N(alquilo)-, alquilenos o heteroalquilenos.  
15
- (D) es un grupo heteroarilo o un grupo -(L2)-heteroarilo , donde dicho grupo heteroarilo o el grupo heteroarilo comprendido en dicho grupo -(L2)-heteroarilo tiene un sustituyente (R1), y además donde dicho grupo heteroarilo está unido covalentemente al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o el grupo heteroarilo comprendido en dicho grupo -(L2)-heteroarilo está unido covalentemente al grupo (L2) a través de un átomo de carbono del anillo.  
20
- (L2) es -O-, -NH-, -N(alquilo)-, alquilenos o heteroalquilenos.  
25
- (R1) es grupo enlazador de hidrógenos.  
30
- Cada (R2) es seleccionado independientemente de alquilo, alquilenos, alquilenos, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea.  
35
- Cada (R3) es seleccionado independientemente de alquilo, alquilenos, alquilenos, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea.  
40
- n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.  
45
- Los sustituyentes del grupo ciclopropilo, es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D), están preferiblemente en la configuración trans-.  
50
- En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un enantiómero, un diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Realizaciones preferidas del compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, para uso en la composición de la invención están definidos y descritos con más detalle en la presente más abajo.  
55
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende administrar, a un paciente (preferiblemente un humano) necesitado de tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente o como se describe en las realizaciones de los mismos descritas más abajo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Este aspecto puede ser reformulado como un compuesto de Fórmula (I) como se definió anteriormente en el primer aspecto de la invención para uso como medicamento. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad o trastorno. En una realización más específica, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con LSD1.  
60
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método para inhibir la actividad LSD1 que comprende administrar, a un paciente necesitado de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, suficiente para inhibir la actividad LSD1. Preferiblemente el paciente es un

humano. Este aspecto puede ser reformulado como un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para uso como un inhibidor de LSD1. En un aspecto relacionado, se proporciona compuestos para uso en un método para tratar a un individuo, donde dicho método comprende identificar a un individuo necesitado de tratamiento y administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

5 En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. Realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (I) para uso en la composición y método de este aspecto de la invención son como se describe con más detalle en la presente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento o prevención de  
 10 cáncer que comprende administrar, a un paciente necesitado de tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se definió anteriormente o como se define en las realizaciones que se describen con más detalle en la presente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Este aspecto puede ser reformulado como un compuesto de Fórmula (I) como se definió anteriormente en el primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento o prevención de  
 15 cáncer. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de cáncer donde dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) suficiente para tratar o prevenir cáncer. En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un cáncer donde dicho cáncer es escogido de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer  
 20 colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas), linfoma y mieloma. Dicha composición comprende preferiblemente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) suficiente para tratar o prevenir dicho cáncer. En un aspecto preferido, la cantidad  
 25 terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-4 de la histona-3. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-9 de la  
 30 histona-3.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico que comprende administrar, a un paciente necesitado de tratamiento o  
 35 prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se definió anteriormente o en las realizaciones descritas con más detalle en la presente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Este aspecto puede ser reformulado como un compuesto de Fórmula (I) como se definió anteriormente para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad neurológica. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento o  
 40 prevención de un trastorno o enfermedad neurológica donde dicha composición comprende preferiblemente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad o trastorno neurológico. En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico donde dicha enfermedad o trastorno neurológico es escogido de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia de Cuerpos de  
 45 Lewy, o Demencia Frontotemporal, particularmente de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, o Demencia de Cuerpos de Lewy. Dicha composición comprende preferiblemente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad o trastorno. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad  
 50 terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-4 de la histona-3. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-4 de la histona-3. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-9 de  
 55 la histona-3.

En otro aspecto, en el presente documento se describe un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, donde el método comprende seleccionar o proporcionar un compuesto de Fórmula (I) como se

define en la presente, y determinar la capacidad del compuesto para inhibir LSD1 y MAO-A y/o MAO-B, donde un compuesto que inhibe LSD1 en un mayor grado que MAO-A y/o MAO-B es identificado como un inhibidor selectivo de LSD1. El compuesto de este aspecto que es un inhibidor de LSD1 puede ser usado para tratar enfermedades, particularmente enfermedades humanas.

5

En otro aspecto, en el presente documento se describe un método para identificar un compuesto que es un inhibidor dual de LSD1 y MAO-B, donde el método comprende seleccionar o proporcionar un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente, y determinar la capacidad del compuesto para inhibir LSD1, MAO-A, y MAO-B, donde un compuesto que inhibe LSD1 y MAO-B en un mayor grado que MAO-A es identificado como un inhibidor dual de LSD1 MAO-B. El compuesto de este aspecto que es inhibidor de LSD1 MAO-B puede ser usado para tratar enfermedades, particularmente enfermedades humanas.

Así, en una realización de la invención, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor selectivo de LSD1 de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar y/o prevenir una enfermedad en un individuo. En un aspecto, una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición es administrada 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 escogido de cáncer de próstata, cerebro, colorrectal, pulmón, mama, piel y cáncer de la sangre. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de próstata. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de pulmón. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de cerebro. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas). En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de mama. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer colorrectal. En un aspecto específico, el cáncer es linfoma. En un aspecto específico, el cáncer es mieloma. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-4 de la histona-3. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3.

Además, los inventores encontraron inesperadamente que la configuración estereoquímica de los carbonos del ciclopropilo de compuestos arilciclopropilamina N-sustituida afecta sustancialmente la potencia de inhibición de LSD1, inhibición de MAO-B e inhibición de MAO-A. Los inventores han demostrado que el estereoisómero (-) de 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina es aproximadamente 20-veces más potente respecto LSD1 que el correspondiente estereoisómero (+). Además, el estereoisómero (-) retiene una sustancial actividad inhibitoria MAO-B. Destaca que la selectividad para LSD1/MAO-A del estereoisómero (-) respecto al (+) fue de más de 100 veces a juzgar por los valores de  $k_{inact}/K_i$ . Así, los estereoisómeros (-) de compuestos (hetero)arilciclopropilamina N-sustituidos son inhibidores de LSD1 inesperadamente potentes y selectivos comparados con sus respectivos enantiómeros. Además, los compuestos de la invención tienen una selectividad mejorada respecto MAO-A, inhibiendo de manera preferencial MAO-B y LSD1. La invención por lo tanto se refiere a compuestos (hetero)arilciclopropilamina ópticamente activos, en particular aril- o heteroaril-ciclopropilaminas N-sustituidas ópticamente activas, y a compuestos para uso para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno.

45

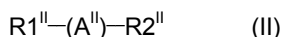
Así, en un aspecto específico la invención se refiere a un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III) como se describe y define más abajo en la presente) para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno. Deseablemente, la enfermedad o trastorno es una que es tratable o prevenible por la inhibición de LSD1, inhibición de LSD1 e inhibición de MAO-B, o inhibición de MAO-B. En un aspecto específico, un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 90% o más del estereoisómero (-) y 10% o menos del estereoisómero (+). En un aspecto más específico, un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 95% o más del estereoisómero (-) y 5% o menos del estereoisómero (+). En un aspecto aún más específico, un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 98% o más del estereoisómero (-) y 2% o menos del estereoisómero (+). En un aspecto incluso más específico, un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o

heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 99% o más del estereoisómero (-) y 1% o menos del estereoisómero (+). En un aspecto aún incluso más específico, un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 99.5% o más del estereoisómero (-) y 0.5% o menos del estereoisómero (+). En una realización, los porcentajes anteriormente descritos se refieren a %-mol. El estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida, en un aspecto, es para uso en un método de tratamiento o prevención de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral.

Además, en otro aspecto, la invención es una composición que comprende un estereoisómero de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III) como se describe y define más abajo en la presente) donde dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 90% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 95% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto más específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 98% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto incluso más específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 99% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. La composición en un aspecto de la invención es para uso en un método de tratamiento o prevención de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral.

Además, en otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica que comprende un estereoisómero de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III) como se describe y define más abajo en la presente) y un excipiente farmacéuticamente aceptable donde dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 90% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 95% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto más específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 99% o más del estereoisómero (-) de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. La composición farmacéutica de este párrafo es para uso en un método de tratamiento o prevención de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral.

En un aspecto de la invención, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, como se describe en la presente, es de Fórmula (II):



donde:

(A<sup>II</sup>) es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 2 sustituyentes, R1<sup>II</sup> y R2<sup>II</sup>, y 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales donde dichos sustituyentes opcionales son escogidos independientemente de halo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxi;

R1<sup>II</sup> es un grupo -(L<sub>1</sub><sup>II</sup>)-(R3<sup>II</sup>);

R3<sup>II</sup> es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, alquilo, alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub>, donde R<sup>A</sup> es un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o fenilo;

L<sub>1</sub><sup>II</sup> es escogido de un enlace, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -O-;

R2<sup>II</sup> es -Ciclopropil-NH-(L<sub>2</sub><sup>II</sup>)-(R4<sup>II</sup>) donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que (A) y -NH-(L<sub>2</sub><sup>II</sup>)-(R4<sup>II</sup>) están unidos covalentemente;

R4<sup>II</sup> es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos de alquilo, -NHR<sup>B</sup>, -OR<sup>B</sup>, o halo donde R<sup>B</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, o -C(=O)CH<sub>3</sub>;

L<sub>2</sub><sup>II</sup> es un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquileo ramificado o sin ramificar.

y donde dicho compuesto de Fórmula (II) es ópticamente activo.



La invención también es una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

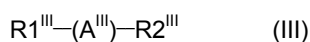
5 La invención también es una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno. Preferiblemente, la enfermedad o trastorno es mediado a través de una amino oxidasa. En un aspecto, la amino oxidasa es LSD1 o MAO-B.

10

Además, los inventores encontraron un subconjunto de compuestos ópticamente activos de Fórmula (II) como se muestra en la Fórmula (III) que son inhibidores de LSD1 o de LSD1 y MAO-B.

La invención así además se refiere a un compuesto ópticamente activo de Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



donde:

20  $(A^{III})$  es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 2 sustituyentes,  $R1^{III}$  y  $R2^{III}$ , y 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo,  $C_1-C_3$  alquilo, o  $C_1-C_3$  alcoxi;

$R1^{III}$  es un grupo  $-(L_1^{III})-(R3^{III})$ ;

25  $R3^{III}$  es un grupo fenilo, piridilo, tiazolilo, o tienilo que tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, -OH,  $-NHSO_2R^A$ , alquilo, alcoxi, ciano,  $-CF_3$ , o  $-OCF_3$ , donde  $R^A$  es un  $C_1-C_6$  alquilo o fenilo;

$L_1^{III}$  es escogido de un enlace,  $-OCH_2-$ , o  $-CH_2O-$ ;

30

$R2^{III}$  es  $-\text{Ciclopropil-NH}-(L_2^{III})-(R4^{III})$  donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que  $(A^{III})$  y  $-\text{NH}-(L_2^{III})-(R4^{III})$  están unidos covalentemente;

$R4^{III}$  es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales donde dichos sustituyentes opcionales son escogidos independientemente de  $-\text{NH}_2$  o  $-\text{NH}(C_1-C_3)$  alquilo;

35

$L_2^{III}$  es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

y donde dicho compuesto de Fórmula (III) es ópticamente activo.

40

Adicionalmente, la invención es una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) o (III) como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 La invención también es una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) o (III) como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

50 En un aspecto, la invención es un compuesto para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende administrar, a un individuo necesitado de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa, particularmente un compuesto de Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En un aspecto más específico, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno humano escogido de cáncer, depresión,

55 una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

En un aspecto, la invención es un un compuesto para uso en método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende indentificar un individuo necesitado de tratamiento o prevención y administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituída ópticamente activa, particularmente un compuesto de Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto más específico, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno humano escogido de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

10

En un aspecto, la invención proporciona un método para enriquecer un enantiómero de una trans ciclopropilamina N-sustituída (particularmente de un compuesto de Fórmula (II) o (III), o de un compuesto de Fórmula (I) donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo están en orientación trans), donde el método comprende:

15 Poner en contacto una ciclopropilamina trans-sustituída con un agente de recristalización quirál en un disolvente (particularmente bajo condiciones que sean suficientes para la cristalización de la sal del agente de recristalización quirál y la ciclopropilamina trans-sustituída); y aislar la sal cristalizada del agente de recristalización quirál y la ciclopropilamina trans-sustituída. En un aspecto, la ciclopropilamina trans es una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituída. En un aspecto, la ciclopropilamina trans es 4 benzoxi-2-fenilciclopropilamina o un derivado de la misma  
20 donde la amina está protegida con un grupo protector.

A no ser que se defina lo contrario, todos los terminos técnicos y científicos usados en la presente tienen el significado comúnmente entendido por alguien con aptitudes ordinarias en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente pueden ser utilizados en la en la práctica o ensayo de la presente invención, métodos y materiales adecuados se describen más abajo. En caso de conflicto, la presente especificación, incluyendo las definiciones, prevalecerá. Además, los materiales, métodos, y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

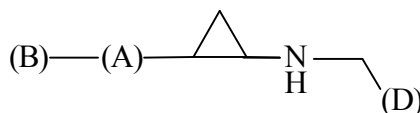
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, y de las reivindicaciones.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a la identificación de compuestos y su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades. La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y compuestos o composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades. Un uso de los compuestos de Fórmula (I) es para tratar cáncer. Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser usados como inhibidores selectivos de LSD1 que inhiben LSD1 en mayor grado que MAO-A y MAO-B o como inhibidores duales de LSD1/MAO-B que inhiben LSD1 y MAO-B en mayor grado que MAO-A. Los compuestos de Fórmula (I) como se describen en la presente son generalmente mejores inhibidores de LSD1 por un factor mayor de 10 a 20 o más comparado con tranilcipromina, con selectividad mejorada respecto MAO-A. Así, estos compuestos son selectivos LSD1 en cuanto a que inhiben LSD1 en mayor grado que MAO-A y MAO-B o son inhibidores duales de LSD1/MAO-B que inhiben LSD1 y MAO-B en mayor grado que MAO-A.

45

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



50

(A) es un grupo ciclilo que tiene n sustituyentes (R3). Preferiblemente, (A) es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, donde dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo tiene n sustituyentes (R3). Más preferiblemente, (A) es fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, donde (A) tiene n sustituyentes (R3). Aún más preferiblemente, (A) es fenilo o piridilo, donde dicho fenilo o dicho piridilo tiene n sustituyentes (R3). En una realización, (A) tiene 0 o 1 sustituyente (R3). En una realización adicional, (A) tiene 0 sustituyentes (R3). En una realización adicional, (A) tiene

55

1 sustituyente (R3). Se entiende que, si n es 0, el grupo ciclilo no está sustituido con ningún sustituyente (R3) pero no obstante puede estar sustituido con hidrógeno.

(B) es un grupo ciclilo o un grupo -(L1)-ciclilo, donde dicho grupo ciclilo o el grupo ciclilo comprendido en dicho grupo -(L1)-ciclilo tiene n sustituyentes (R2). Dicho grupo ciclilo o el grupo ciclilo comprendido en dicho grupo -(L1)-ciclilo puede, por ejemplo, ser un grupo arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo o antraceno) o un grupo heteroarilo (por ejemplo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, o pirimidinilo). Preferiblemente, (B) es -O-CH<sub>2</sub>-fenilo o fenilo, donde (B) tiene n sustituyentes (R2). En una realización, (B) es fenilo que tiene n sustituyentes (R2). En una realización adicional, (B) es -O-CH<sub>2</sub>-fenilo que tiene n sustituyentes (R2). En una realización, (B) tiene 0, 1 o 2 sustituyentes (R2). En una realización adicional, (B) tiene 0 o 1 sustituyente (R2). En una realización adicional, (B) tiene 0 sustituyentes (R2). En una realización adicional, (B) tiene 1 sustituyente (R2).

(L1) es -O-, -NH-, -N(alquilo)-, alquileo o heteroalquileo. Dicho alquileo puede, por ejemplo, ser un alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Dicho heteroalquileo puede, por ejemplo, ser un alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde 1, 2 (si existen) o 3 (si existen) átomos de carbono son reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N o S; en consecuencia, dicho heteroalquileo puede, por ejemplo, ser un alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, donde 1 o 2 átomos de carbono no adyacentes son reemplazados cada uno por O.

(D) es un grupo heteroarilo o un grupo -(L2)-heteroarilo donde dicho grupo heteroarilo o el grupo heteroarilo comprendido en dicho grupo -(L2)-heteroarilo tiene un sustituyente (R1), y además donde dicho grupo heteroarilo está unido covalentemente al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o el grupo heteroarilo comprendido en dicho grupo -(L2)-heteroarilo está unido covalentemente al grupo (L2) a través de un átomo de carbono del anillo. Preferiblemente, (D) es tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde dicho tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo tiene un sustituyente (R1). En particular, (D) puede ser tiazolilo, oxadiazolilo o pirimidinilo, donde dicho oxadiazolilo o dicho pirimidinilo tiene un sustituyente (R1). Más preferiblemente, (D) es oxadiazolilo.

(L2) es -O-, -NH-, -N(alquilo)-, alquileo o heteroalquileo. Dicho alquileo puede, por ejemplo, ser un alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Dicho heteroalquileo puede, por ejemplo, ser un alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde 1, 2 (si existen) o 3 (si existen) átomos de carbono son reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N o S; en consecuencia, dicho heteroalquileo puede, por ejemplo, ser un alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, donde 1 o 2 átomos de carbono no adyacentes son reemplazados cada uno por O.

(R1) es un grupo enlazador de hidrógenos. Por ejemplo, (R1) puede ser -OH, -O(alquilo), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo) (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>), -N(alquilo)(alquilo) (por ejemplo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), amido, -SO-NH<sub>2</sub>, -SO-NH(alquilo), -SO-N(alquilo)(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(alquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)(alquilo), -alquileo-C(=O)NH<sub>2</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>), -alquileo-C(=O)NH(alquilo) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH(alquilo)), -alquileo-C(=O)N(alquilo)(alquilo) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)N(alquilo)(alquilo)), -NHC(=O)-alquilo (por ejemplo, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>), -N(alquilo)-C(=O)-alquilo (por ejemplo, -N(CH<sub>3</sub>)-C(=O)CH<sub>3</sub>), -alquileo-NH<sub>2</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), -alquileo-NH(alquilo), o -alquileo-N(alquilo)(alquilo), donde es preferido que los grupos alquilo y alquileo cada uno tengan independientemente de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, (R1) es -OH, -NH<sub>2</sub>, amido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, particularmente -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, amido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, (R1) es -NH<sub>2</sub> o -NHCH<sub>3</sub>. Aún más preferiblemente, (R1) es -NH<sub>2</sub>.

Cada (R2) es seleccionado independientemente de alquilo, alqueno, alquino, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea. Por ejemplo, cada (R2) puede ser seleccionado independientemente de hidroxilo, halo (por ejemplo, -Cl o -F) o haloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub>). En consecuencia, cada (R2) puede, por ejemplo, ser seleccionado independientemente de hidroxilo o haloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub>). Es preferido que cada (R2) es halo, más preferiblemente -F.

Cada (R3) es seleccionado independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato, o urea. Por ejemplo, cada (R3) puede ser seleccionado independientemente de alquilo, ciclilo, amino, amido, alquilamino, hidroxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato, o urea.

n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, cada n puede ser independientemente 0, 1 o 2. En particular, cada n puede ser independientemente 0 o 1.

10 Los sustituyentes del grupo ciclopropilo, es decir, el grupo (A) y el grupo  $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ , están preferiblemente en configuración trans.

En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde (A) es un arilo o heterociclilo. En una realización más preferida (A) es fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo.

15 En una realización incluso más preferida (A) es fenilo o piridinilo.

En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde, (B) es un -L2-ciclilo. En una realización más preferida (B) es -O-fenilo o -O- $\text{CH}_2$ -fenilo. En una realización aún más preferida (B) es -O- $\text{CH}_2$ -fenilo. En una realización específica el grupo fenilo de dicho grupo (B) tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes opcionales (R2) escogidos independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea.

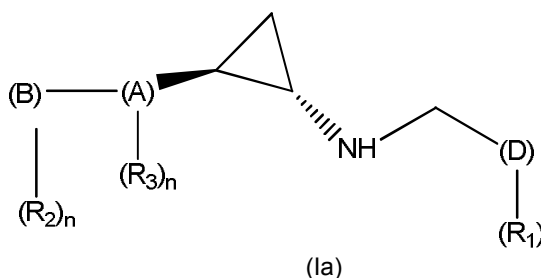
25 En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona a compuesto de Fórmula (I) donde, (B) es ciclilo. En una realización más preferida (B) es fenilo. En una realización específica, el grupo fenilo de dicho grupo (B) tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes opcionales (R2) escogidos independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea.

30 En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde (R2) es hidroxilo, halo o haloalquilo. En una realización preferida (R2) es  $-\text{OH}$  o  $-\text{CF}_3$ . En otra realización preferida (R2) es fluoro o cloro.

35 En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde (D) es un heteroarilo monocíclico. En una realización más preferida (D) es tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo. En una realización específica, dicho ciclilo (D) tiene un sustituyente (R1).

40 En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona a compuesto de Fórmula (I) donde (R1) es un grupo enlazador de hidrógenos. Por ejemplo, (R1) puede ser  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo})$  (por ejemplo,  $-\text{NHCH}_3$ ),  $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$ , amido,  $-\text{SO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}-\text{NH}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{SO}-\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilenilo}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  (por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ),  $-\text{alquilenilo}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$  (por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$ ),  $-\text{alquilenilo}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$  (por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$ ),  $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{alquilo}$  (por ejemplo,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ),  $-\text{N}(\text{alquilo})-\text{C}(=\text{O})-\text{alkyl}$  (por ejemplo,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ),  $-\text{alquilenilo}-\text{NH}_2$  (por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ),  $-\text{alquilenilo}-\text{NH}(\text{alquilo})$ , o  $-\text{alquilenilo}-\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$ , donde es preferido que los grupos alquilo y alquilenilo cada uno tengan independientemente de 1 a 6 átomos de carbono. En una realización más preferida (R1) es un  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , amido,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_3$  o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ . En una realización aún más preferida (R1) es  $-\text{NH}_2$ .

50 El compuesto de Fórmula (I) como se describe y define en la presente puede, por ejemplo, ser un compuesto de la siguiente Fórmula (Ia) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde (A), (B), (D), (R1), (R2), (R3) y n tienen los significados o los significados preferidos descritos en la presente para el compuesto de Fórmula (I).

Preferiblemente, los compuestos de la invención, incluyendo en particular los compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se describen en la presente, se usan para tratar una enfermedad en un mamífero y más preferiblemente un humano. Más preferiblemente, la enfermedad humana es escogida de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas), linfoma, o mieloma), una enfermedad o trastorno neurológico (por ejemplo, depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy), o una infección viral.

En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) donde (A) es arilo o heterociclilo. En una realización más preferida (A) es fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, y tiazolilo. En una realización incluso más preferida (A) es un fenilo o un piridinilo.

En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) donde (B) es -L2-ciclilo. En una realización más preferida (B) es -O-fenilo o -O-CH<sub>2</sub>-fenilo. En una realización incluso más preferida (B) es -O-CH<sub>2</sub>-fenilo. En una realización específica el grupo fenilo de dicho grupo (B) tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes opcionales (R2) escogidos independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea.

En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) donde (B) es ciclilo. En una realización más preferida (B) es fenilo. En una realización específica el grupo fenilo de dicho grupo (B) tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes opcionales (R2) escogidos independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea.

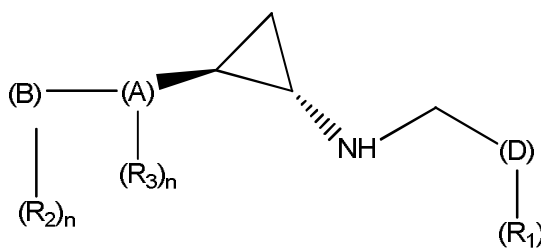
En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) donde (R2) es hidroxilo, halo o haloalquilo. En una realización preferida (R2) es -OH o -CF<sub>3</sub>. En otra realización preferida (R2) es fluoro o cloro.

En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), donde (D) es un heteroarilo monocíclico. En una realización más preferida (D) es tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo. En una realización específica dicho ciclilo (D) tiene un sustituyente (R1).

En una realización preferida del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) donde (R1) es un grupo enlazador de hidrógenos. Por ejemplo, (R1) puede ser -OH, -O(alquilo), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo) (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>), -N(alquilo)(alquilo), amido, -SO-NH<sub>2</sub>, -SO-NH(alquilo), -SO-N(alquilo)(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(alquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)(alquilo), -alquilenno-C(=O)NH<sub>2</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>), -alquilenno-C(=O)NH(alquilo) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH(alquilo)), -alquilenno-C(=O)N(alquilo)(alquilo) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)N(alquilo)(alquilo)), -NHC(=O)-alquilo (por ejemplo, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>), -N(alquilo)-C(=O)-alquilo (por ejemplo, -N(-CH<sub>3</sub>)-C(=O)CH<sub>3</sub>), -alquilenno-NH<sub>2</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), -alquilenno-NH(alquilo), o -alquilenno-N(alquilo)(alquilo), donde se prefiere que los grupos

alquilo y alquileo cada uno tengan independientemente de 1 a 6 átomos de carbono. En una realización más preferida (R1) es un -NH<sub>2</sub>, -OH, amido, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. En una realización más preferida (R1) es un -NH<sub>2</sub>, -OH, amido, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. En una realización aún más preferida (R1) es -NH<sub>2</sub>.

- 5 Así en un aspecto preferido, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno:



10

donde:

(A) es un grupo fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo que tiene n sustituyentes opcionales (R3);

(B) es -O-CH<sub>2</sub>-fenilo o fenilo, donde el grupo fenilo tiene n sustituyentes opcionales (R2);

- 15 (D) es tiazolilo, oxadiazolilo o pirimidinilo donde dicho (D) tiene un sustituyente (R1);

(R1) es -NH<sub>2</sub>, -OH, amido, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

cada (R2) es escogido independientemente de alquilo, alqueno, alquino, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea;

- 20 cada (R3) es escogido independientemente de alquilo, alqueno, alquino, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato, o urea; y  
n es independientemente 1, 2, 3 o 4.

- 25 En una realización de este aspecto, el compuesto de Fórmula (Ib) se usa para tratar una enfermedad en un mamífero y más preferiblemente un humano. En otra realización, la enfermedad o trastorno es escogido de cáncer, una enfermedad o trastorno neurológico, o una infección viral. En una realización, la enfermedad o trastorno neurológico es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, o Demencia Frontotemporal.

30

En otra realización de este aspecto, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización el cáncer es cáncer de próstata. En otra realización específica de este aspecto el cáncer es cáncer de mama. En otra realización específica de este aspecto el cáncer es cáncer de pulmón. En otra realización específica de este aspecto el cáncer es cáncer colorrectal. En otra realización específica de este aspecto el cáncer es cáncer de cerebro. En otra realización específica de este aspecto el cáncer es cáncer de piel. En otra realización específica de este aspecto el cáncer es cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas), un linfoma, o mieloma.

35

- 40 En otra realización específica de este aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) para uso en el tratamiento o prevención de un enfermedad o trastorno donde (A) es arilo o heterociclilo. En una realización más preferida (A) es fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo. En una realización incluso más preferida (A) es fenilo o piridinilo.

- 45 En otra realización específica de este aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde (B) es -L2-ciclilo. En una realización más preferida (B) es -O-fenilo o -O-CH<sub>2</sub>-fenilo. En una realización incluso más preferida (B) es -O-CH<sub>2</sub>-fenilo. En una realización específica el grupo fenilo de dicho grupo (B) tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes opcionales (R2) escogidos independientemente de alquilo, alqueno, alquino, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea.

50

En otra realización específica de este aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde (B) es ciclilo. En una realización más preferida (B) es fenilo. En una realización específica el grupo fenilo de dicho (B) grupo tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes opcionales (R2) escogidos independientemente de alquilo, alqueno, alquino, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfino, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato o urea.

En otra realización específica de este aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde (R2) es hidroxilo, halo o haloalquilo. En una realización preferida (R2) es -OH o -CF<sub>3</sub>. En otra realización preferida (R2) es fluoro o cloro.

En otra realización específica de este aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde (D) es un heteroarilo monocíclico. En una realización más preferida (D) es tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo. En una realización específica dicho ciclilo (D) tiene un sustituyente (R1).

En otra realización específica de este aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde (R1) es un grupo enlazador de hidrógenos. Por ejemplo, (R1) puede ser -OH, -O(alquilo), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo) (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>), -N(alquilo)(alquilo), amido, -SO-NH<sub>2</sub>, -SO-NH(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(alquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)(alquilo), -alquilen-C(=O)NH<sub>2</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>), -alquilen-C(=O)NH(alquilo) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH(alquilo)), -alquilen-C(=O)N(alquilo)(alquilo) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-C(=O)N(alquilo)(alquilo)), -NHC(=O)-alkyl (por ejemplo, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>), -N(alquilo)-C(=O)-alquilo (por ejemplo, -N(-CH<sub>3</sub>)-C(=O)CH<sub>3</sub>), -alquilen-NH<sub>2</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), -alquilen-NH(alquilo), o -alquilen-N(alquilo)(alquilo), donde se prefiere que los grupos alquilo y alquilen cada uno tengan independientemente de 1 a 6 átomos de carbono. En una realización más preferida (R1) es -NH<sub>2</sub>, -OH, amido, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. En una realización aún más preferida (R1) es -NH<sub>2</sub>.

En un aspecto, la invención proporciona un estereoisómero o una mezcla de los mismos, de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib).

En el presente documento también se describe un derivado o análogo de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib).

En otro aspecto más, la invención se refiere a un solvato o polimorfo de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib).

En el presente documento también se describe un profármaco de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib).

En el presente documento además se describe un metabolito de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende administrar, a un paciente (preferible humano) necesitado de tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Este aspecto puede ser reformulado como un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) para uso como medicamento. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) suficiente para el tratamiento o prevención de dicha enfermedad o trastorno. En una realización más específica la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad suficiente para modular el nivel de metilación de la lisina-4 de la histona-3. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto más específico, la composición

farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib). En un aspecto aún más específico, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad efectiva para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva of un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad suficiente para modular el nivel de metilación de la lisina-4 de la histona-3. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método de inhibir la actividad LSD1 que comprende administrar, a un paciente necesitado de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable suficiente para inhibir la actividad LSD1. Este aspecto puede ser reformulado como un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se define en la presente para uso como un inhibidor de LSD1. Este aspecto puede ser reformulado también como un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a LSD1. En un aspecto relacionado, se proporciona compuestos para uso en un método para tratar un individuo, donde dicho método comprende identificar un individuo necesitado de tratamiento y administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib). En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad suficiente para modular el nivel de metilación de la lisina 3 de la histona 4. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3.

Realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) para uso en la composición y método de este cuarto aspecto de la invención son como se definió anteriormente en el primer aspecto de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento o prevención de cáncer que comprende administrar, a un paciente necesitado de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente en el primer aspecto de la invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Este aspecto puede ser reformulado como un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente en el primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento o prevención de cáncer. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de cáncer donde dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) suficiente para tratar o prevenir cáncer. En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un cáncer donde dicho cáncer es escogido de cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas), linfoma y mieloma, donde dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) suficiente para tratar o prevenir dicho cáncer. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad suficiente para modular el nivel de metilación de la lisina-4 de la histona-3. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de la lisina-9 de la histona-3.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico que comprende administrar, a un paciente necesitado de tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente en el primer aspecto de la invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Este aspecto puede ser reformulado como un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente en el primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica para el



uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico donde dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) suficiente para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico. En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico donde dicha enfermedad o trastorno neurológico es escogido de Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, o Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy, y además donde dicha composición preferiblemente comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad o trastorno neurológico. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) es una cantidad suficiente para modular el nivel de metilación de la lisina-4 de la histona-3.

En el presente documento también se describe un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, donde el método comprende seleccionar o proporcionar un compuesto de Fórmula (I) y determinar la capacidad de dicho compuesto de inhibir LSD1 y MAO-A y/o MAO-B, donde un compuesto que inhibe LSD1 en mayor grado que MAO-A y/o MAO-B es identificado como un inhibidor selectivo de LSD1. Así, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) que es un inhibidor selectivo de LSD1. Inhibidores selectivos de LSD1 tienen valores de  $K_i$  (IC50) para LSD1 que son menores que el valor de  $K_i$  (IC50) para MAO-A y/o MAO-B. Preferiblemente, los valores de  $K_i$  (IC50) para LSD1 son dos veces menores que para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de esta realización, el valor de  $K_i$  para LSD1 es al menos 5 veces menor que el valor de  $K_i$  (IC50) para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de esta realización, el valor de  $K_i$  (IC50) para LSD1 es al menos 10 veces menor que el valor de  $K_i$  (IC50) para MAO-A y/o MAO-B. En una realización de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor selectivo de LSD1 de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar y/o prevenir una enfermedad en un individuo. En una realización específica, una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición es administrada a un individuo en una cantidad suficiente para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno. En una más específica, la enfermedad es cáncer, una enfermedad o trastorno neurológico, o una infección viral. En un aspecto incluso más específico, la enfermedad es un cáncer escogido de cáncer de próstata, testicular, cerebro, colorrectal, pulmón, mama, piel, y cáncer de la sangre. En otro aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

En el presente documento también se describe un método para identificar un compuesto que es un inhibidor dual de LSD1 y MAO-B, donde el método comprende seleccionar o proporcionar un compuesto de Fórmula (I) y determinar la capacidad de dicho compuesto para inhibir LSD1 y MAO-A y/o MAO-B, donde un compuesto que inhibe LSD1 y MAO-B en mayor grado que MAO-A se identifica como un inhibidor dual de LSD1/MAO-B. Así, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) que es un inhibidor dual de LSD1/MAO-B. Inhibidores duales de LSD1/MAO-B tienen valores de  $K_i$  (IC50) para LSD1 y MAO-B que son menores que el valor de  $K_i$  (IC50) para MAO-A. Preferiblemente, los valores de  $K_i$  (IC50) para LSD1 y MAO-B son dos veces menores que para MAO-A. En un aspecto de esta realización, los inhibidores duales de LSD1/MAO-B tienen valores de  $K_i$  (IC50) al menos 5 veces menores que el valor de  $K_i$  (IC50) para MAO-A. En un aspecto de esta realización, los valores de  $K_i$  (IC50) para LSD1/MAO-B son al menos 10 veces menores que el valor de  $K_i$  (IC50) para MAO-A. En una realización de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor dual de LSD1/MAO-B de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar y/o prevenir una enfermedad en un individuo. En una realización específica, una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición es administrada a un individuo en una cantidad suficiente para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno. En una más específica, la enfermedad es cáncer, una enfermedad o trastorno neurológico, o una infección viral. En un aspecto incluso más específico, la enfermedad es un cáncer escogido de cáncer de próstata, testicular, cerebro, colorrectal, pulmón, mama, piel, y cáncer de la sangre. En otro aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

Estudios recientes han implicado LSD1 en infección y reactivación viral. En particular se ha demostrado que inhibidores farmacológicos de LSD1 como parnate y *knock down* de LSD1 mediante siRNA provocaron infectividad viral reducida y reactivación viral reducida después de la latencia (Liang et al. (2009) Nat. Med. 15:1312-1317). Por

tanto, se cree que los compuestos de la invención pueden ser utilizados para tratar o prevenir infecciones virales. Además se cree que los compuestos de la invención pueden tratar o prevenir la reactivación viral después de la latencia.

5 Así, en otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección viral, donde el método comprende administrar a un individuo (preferiblemente un humano) un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En consecuencia, la invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o prevención de una infección viral. En una realización específica, la infección viral es una infección por herpesvirus. En una realización más específica, la infección por herpesvirus es causado por y/o asociada con un herpesvirus escogido de HSV-1, HSV-2, y virus Epstein-Barr. En otra realización de este séptimo aspecto, la infección viral es causada por y/o asociada con VIH. En una realización incluso más específica, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de la reactivación viral después de latencia, donde el método comprende administrar a un individuo (preferiblemente un humano) un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En consecuencia, la invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se definió anteriormente en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento o prevención de la reactivación viral después de latencia. En una realización específica, el virus que está reactivándose es un herpesvirus. En una realización más específica, el herpesvirus que está reactivándose es escogido de HSV-1, HSV-2, y virus Epstein-Barr. En una realización incluso más específica, el virus que está reactivándose es HSV.

25 Durante la investigación de los inventores sobre amino oxidasas como LSD1, MAO-B y MAO-A, se encontró inesperadamente que la configuración estereoquímica de los carbonos del ciclopropilo de compuestos arilciclopropilamina N-sustituidas afecta sustancialmente la potencia de inhibición de LSD1. Los inventores han mostrado que el estereoisómero (-) de 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina es aproximadamente 20-veces más potente respecto LSD1 que el correspondiente estereoisómero (+). Además, el estereoisómero (-) retiene una sustancial actividad inhibitoria MAO-B. En particular, la selectividad para LSD1/MAO-A del estereoisómero (-) respecto al (+) fue de más de 100 veces a juzgar por los valores de  $k_{inact}/K_I$ . Así, los estereoisómeros (-) de los compuestos de la presente invención, incluyendo particularmente los compuestos de Fórmula (I), (Ia) y (Ib), inesperadamente son potentes inhibidores de LSD1 comparados con sus respectivos enantiómeros. La invención se refiere así a un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se describe y define en la presente, donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>(D)) están en configuración trans y además donde el compuesto es ópticamente activo.

La invención, en un aspecto, se refiere a un estereoisómero ópticamente activo sustancialmente puro de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se describe y define en la presente, donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, así como a su uso como un medicamento. En un aspecto específico, el estereoisómero ópticamente activo sustancialmente puro de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>(D)) están en configuración trans, es 90 %-mol o más del estereoisómero (-) y 10 %-mol o menos del estereoisómero (+). En un aspecto más específico, el estereoisómero ópticamente activo sustancialmente puro es 95 %-mol o más del estereoisómero (-) y 5 %-mol o menos del estereoisómero (+). En un aspecto aún más específico, el estereoisómero ópticamente activo sustancialmente puro es 98 %-mol o más del estereoisómero (-) y 2 %-mol o menos del estereoisómero (+). En un aspecto incluso más específico, el estereoisómero ópticamente activo sustancialmente puro es 99 %-mol o más del estereoisómero (-) y 1 %-mol o menos del estereoisómero (+). En un aspecto aún incluso más específico, el estereoisómero sustancialmente puro es 99.5 %-mol o más del estereoisómero (-) y 0.5 %-mol o menos del estereoisómero (+). El estereoisómero ópticamente activo sustancialmente puro de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>(D)) están en configuración trans, es útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, particularmente cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral.

55 La invención también se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicha composición tiene

un exceso enantiomérico del 90% o más del estereoisómero (-) del compuesto. En un aspecto específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 95% o más del estereoisómero (-) del compuesto. En un aspecto más específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 98% o más del estereoisómero (-) del compuesto. En un aspecto incluso más específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 99% o más del estereoisómero (-) del compuesto. La composición, en un aspecto, es para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, particularmente cáncer, depresión, o una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral.

En consecuencia, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el estereoisómero (-) de dicho compuesto está presente con un exceso enantiomérico de 90% o más, preferiblemente de 95% o más, más preferiblemente de 98% o más, e incluso más preferiblemente de 99% o más.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un estereoisómero de un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 90% o más del estereoisómero (-) del compuesto. En un aspecto específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 95% o más del estereoisómero (-) del compuesto. En un aspecto específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 99% o más del estereoisómero (-) del compuesto. La composición farmacéutica de este aspecto es particularmente útil en el tratamiento o prevención de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto ópticamente activo de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende cualquiera de los susodichos compuestos, donde dicho compuesto es el enantiómero (1R, 2S) (con respecto a los sustituyentes en el anillo de ciclopropilo) sustancialmente libre del enantiómero (1S, 2R). Preferiblemente, el compuesto es más del 90 %-mol del enantiómero (1R, 2S) y menos del 10 %-mol del enantiómero (1S, 2R). Más preferiblemente, el compuesto es más del 95 %-mol del enantiómero (1R, 2S) y menos del 5 %-mol del enantiómero (1S, 2R). Aún más preferiblemente, el compuesto es más del 98 %-mol del enantiómero (1R, 2S) y menos del 2 %-mol del enantiómero (1S, 2R). Incluso aún más preferiblemente, el compuesto es más del 99 %-mol del enantiómero (1R, 2S) y menos del 1 %-mol del enantiómero (1S, 2R). Todavía incluso más preferiblemente, el compuesto es más del 99.5 %-mol del enantiómero (1R, 2S) y menos del 0.5 %-mol del enantiómero (1S, 2R). El contenido enantiomérico puede ser determinado, por ejemplo, por HPLC quiral (por ejemplo, como está descrito en el Ejemplo 36).

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto ópticamente activo de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende cualquiera de los susodichos compuestos, donde dicho compuesto es el enantiómero (1S, 2R) (con respecto a los sustituyentes en el anillo de ciclopropilo) sustancialmente libre del enantiómero (1R, 2S). Preferiblemente, el compuesto es más del 90 %-mol del enantiómero (1S, 2R) y menos del 10 %-mol del enantiómero (1R, 2S). Más preferiblemente, el compuesto es más del 95 %-mol del enantiómero (1S, 2R) y menos del 5 %-mol del enantiómero (1R, 2S). Aún más preferiblemente, el compuesto es más del 98 %-mol del enantiómero (1S, 2R) y menos del 2 %-mol del enantiómero (1R, 2S). Incluso aún más preferiblemente, el compuesto es más del 99 %-mol del enantiómero (1S, 2R) y menos del 1 %-mol del enantiómero (1R, 2S). Todavía incluso más preferiblemente, el compuesto es más del 99.5 %-mol del enantiómero (1S, 2R) y menos del 0.5 %-mol del enantiómero (1R, 2S). El contenido enantiomérico puede ser determinado, por ejemplo, por HPLC quiral (por ejemplo, como está descrito en el Ejemplo 36).

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto ópticamente activo de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el átomo de carbono del anillo de ciclopropilo que está enlazado al grupo amino del compuesto tiene configuración-(S) y el átomo de carbono del anillo de ciclopropilo que está enlazado al grupo cíclico (A) unido al anillo de ciclopropilo del compuesto tiene configuración-(R). Preferiblemente, el compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 90%. Incluso más preferiblemente el compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 95%. Aún todavía más preferiblemente el compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 98%. Aún más

preferiblemente el compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 99%. El exceso enantiomérico puede ser determinado, por ejemplo, por HPLC quiral (por ejemplo, como está descrito en el Ejemplo 36).

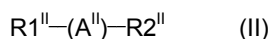
- 5 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto ópticamente activo de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el átomo de carbono del anillo de ciclopropilo que está enlazado al grupo amino del compuesto tiene configuración-(R) y el átomo de carbono del anillo de ciclopropilo que está enlazado al grupo cíclico (A) unido al anillo de ciclopropilo del compuesto tiene configuración-(S).
- 10 Preferiblemente, el compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 90%. Incluso más preferiblemente el compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 95%. Aún todavía más preferiblemente el compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 98%. Aún más preferiblemente el compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 99%. El exceso enantiomérico puede ser determinado, por ejemplo, por HPLC quiral (por ejemplo, como está descrito en el Ejemplo
- 15 36).

- En un aspecto, la invención se refiere un compuesto ópticamente activo de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una
- 20 enfermedad o trastorno, como, por ejemplo, cáncer, una enfermedad, afección o trastorno neurológico, o una infección viral. En un aspecto, la enfermedad, afección o trastorno neurológico es depresión, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de próstata. En otro específico, el cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el cáncer es cáncer de pulmón. En otro aspecto, el
- 25 cáncer es cáncer colorrectal. En otro aspecto específico, el cáncer es cáncer de cerebro. En otro aspecto específico, el cáncer es cáncer de piel. En otro aspecto específico, el cáncer es cáncer de la sangre (por ejemplo, una leucemia o un linfoma; la leucemia a ser tratada o prevenida incluye, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas). En un aspecto, la enfermedad, afección o
- 30 trastorno neurológico es depresión, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, o Enfermedad de Alzheimer. En un aspecto, la infección viral es una infección con HSV1 o HSV2. En un aspecto, la enfermedad o trastorno es depresión. En un aspecto, la enfermedad, afección o trastorno neurológico es una enfermedad, afección o trastorno neurodegenerativo. En un aspecto, la enfermedad, afección o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, o
- 35 Demencia Frontotemporal.

- La invención además se refiere al compuesto ópticamente activo de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en cualquiera de las anteriores realizaciones o
- 40 aspectos, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, en particular cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre, leucemia (incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas), linfoma, o mieloma), una enfermedad o trastorno
- 45 neurológico (por ejemplo, depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, o Demencia de Cuerpos de Lewy), o una infección viral (por ejemplo, una infección viral es causada por y/o asociada con VIH, o un infección por herpesvirus, como una infección por herpesvirus causada por y/o asociada con un herpesvirus escogido de HSV-1, HSV-2, o virus Epstein-Barr) en un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano).

- 50 La invención además se refiere al compuesto ópticamente activo de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo (es decir, el grupo (A) y el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en cualquiera de las anteriores realizaciones o aspectos, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde dicha enfermedad o
- 55 trastorno es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, o Demencia Frontotemporal.

En otro aspecto preferido, la invención es una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno. Preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa, como se describe en la presente, es un compuesto de Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 donde:

(A<sup>II</sup>) es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 2 sustituyentes, R1<sup>II</sup> y R2<sup>II</sup>, y 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, C1-C3 alquilo, o C1-C3 alcoxi;

15 R1<sup>II</sup> es un grupo -L<sub>1</sub><sup>II</sup>-R3<sup>II</sup>;

R3<sup>II</sup> es un grupo arilo o heterociclilo que tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, alquilo, alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub> donde R<sup>A</sup> es un C1-C6 alquilo o fenilo;

20 L<sub>1</sub><sup>II</sup> es escogido de un enlace, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -O-;

R2<sup>II</sup> es -Ciclopropil-NH-L<sub>2</sub>-R4 donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que (A<sup>II</sup>) y -NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R4<sup>II</sup> están unidos covalentemente;

25 R4<sup>II</sup> es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de alquilo, -NH-R<sup>B</sup>, -OR<sup>B</sup>, o halo donde R<sup>B</sup> es hidrógeno, C1-C3 alquilo, o -C(=O)CH<sub>3</sub>;

L<sub>2</sub><sup>II</sup> es un grupo C1-C4 alquileo ramificado o sin ramificar.

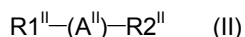
30 y donde dicho compuesto de Fórmula (II) es ópticamente activo.

Compuestos ópticamente activos para uso en los métodos de la invención y compuestos ópticamente activos de la invención se refieren a estereoisómeros enriquecidos de compuestos donde el enriquecimiento es en referencia a los centros quirales que corresponden a los enantiómeros del grupo ciclopropilo trans-sustituido. Pueden estar presentes o no otros centros quirales en la molécula y la configuración o la rotación óptica atribuible a estos centros no es intención de esta invención el abordarlos, por ejemplo, sus efectos sobre LSD1, MAO-A, o MAO-B.

La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también es una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

Preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, como se describe en la presente, es de Fórmula (II):



donde:

55 (A<sup>II</sup>) es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 2 sustituyentes, R1<sup>II</sup> y R2<sup>II</sup>, y 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, C1-C3 alquilo, o C1-C3 alcoxi;

R1<sup>II</sup> es un grupo -L<sub>1</sub><sup>II</sup>-R3<sup>II</sup>;

R3<sup>II</sup> es un grupo fenilo, piridilo, tiazolilo, o tienilo que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, alquilo, alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub> donde R<sup>A</sup> es C1-C6 alquilo o fenilo;

5 L<sub>1</sub><sup>II</sup> es escogido de un enlace, -CH<sub>2</sub>O-, o -CH<sub>2</sub>O- ;

R2<sup>II</sup> es -Ciclopropil-NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R4<sup>II</sup> donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que (A<sup>II</sup>) y -NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R4<sup>II</sup> están unidos covalentemente;

10 R4<sup>II</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo;

L<sub>2</sub><sup>II</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

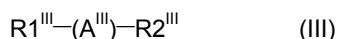
15 y donde dicho compuesto de Fórmula (II) es ópticamente activo.

La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

Además, los inventores han encontrado inesperadamente que un subconjunto de compuestos ópticamente activos de Fórmula (II) como se muestra en la Fórmula (III) son inhibidores potentes y selectivos de LSD1 o LSD1 y MAO-B.

30 La invención por lo tanto es un compuesto ópticamente activo de Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



35 donde:

(A<sup>III</sup>) es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 2 sustituyentes, R1<sup>III</sup> y R2<sup>III</sup>, y 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales donde dichos sustituyentes opcionales son escogidos independientemente de halo, C1-C3 alquilo, o C1-C3 alcoxi;

40 R1<sup>III</sup> es un grupo -L<sub>1</sub><sup>III</sup>-R3<sup>III</sup>;

R3<sup>III</sup> es un grupo fenilo, piridilo, tiazolilo, o tienilo que tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, alquilo, alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub> donde R<sup>A</sup> es a C1-C6 alquilo o fenilo;

45 L<sub>1</sub><sup>III</sup> es escogido de un enlace, -OCH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>O-;

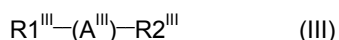
R2<sup>III</sup> es -Ciclopropil-NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup> donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que (A<sup>III</sup>) y -NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup> están unidos covalentemente;

50 R4<sup>III</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo;

L<sub>2</sub><sup>III</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

55 y donde dicho compuesto of Fórmula (III) es ópticamente activo.

Preferiblemente, el compuesto ópticamente activo de Fórmula (III) es como sigue:



donde:

- 5  $(A^{III})$  es un grupo fenilo o piridilo que tiene 2 sustituyentes,  $R1^{III}$  y  $R2^{III}$ ;
- $R1^{III}$  es un grupo  $-L_1^{III}-R3^{III}$ ;
- 10  $R3^{III}$  es un grupo fenilo que tiene 0, 1, 2, o 3 sustituyentes escogidos independientemente de  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-NHSO_2R^A$ , C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi, ciano,  $-CF_3$ , o  $-OCF_3$  donde  $R^A$  es C1-C6 alquilo o fenilo;
- $L_1^{III}$  es escogido de un enlace,  $-OCH_2-$ , o  $-CH_2O-$ ;
- 15  $R2^{III}$  es  $-Ciclopropil-NH-L_2^{III}-R4^{III}$  donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales correspondiendo a los carbonos a los que  $(A^{III})$  y  $-NH-L_2^{III}-R4^{III}$  están unidos covalentemente;
- $R4$  es un anillo heteroarilo de 5 miembros donde dicha cadena de átomos que comprende dicho anillo heteroarilo de 5 miembros tiene 2 o 3 hetero átomos escogidos independientemente de N, S, o O, donde dicho heteroarilo de 5 miembros tiene 1 sustituyente opcional donde dicho sustituyente opcional es  $-NH_2$  o  $-NH(C1-C3)$  alquilo;
- 20  $L_2^{III}$  es  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ ;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 25 y donde dicho compuesto de Fórmula (III) es ópticamente activo.
- La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituída ópticamente activa de Fórmula (III) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituída ópticamente activa de Fórmula (III) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.
- 35

Aún más preferiblemente, el compuesto ópticamente activo de Fórmula (III) es como sigue:



40 donde:

- $(A^{III})$  es un grupo fenilo o piridilo que tiene 2 sustituyentes,  $R1^{III}$  y  $R2^{III}$ ;
- 45  $R1^{III}$  es un grupo  $-L_1^{III}-R3^{III}$ ;
- $R3^{III}$  es un grupo fenilo que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-NHSO_2CH_3$ , metilo, metoxi, ciano,  $-CF_3$ , o  $-OCF_3$ ;
- 50  $L_1^{III}$  es escogido de un enlace,  $-OCH_2-$ , o  $-CH_2O-$ ;
- $R2^{III}$  es  $-Ciclopropil-NH-L_2^{III}-R4^{III}$  donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que  $(A^{III})$  y  $-NH-L_2^{III}-R4^{III}$  están unidos covalentemente;
- 55  $R4^{III}$  es un anillo de oxadiazolilo, tiadiazolilo, o tiazolilo que tiene 1 sustituyente opcional donde dicho sustituyente opcional es  $-NH_2$  o  $-NH(C1-C3)$  alquilo;
- $L_2^{III}$  es  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ ;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

y donde dicho compuesto de Fórmula (III) es ópticamente activo.

5

La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (III) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (III) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

15 Preferiblemente, el compuesto ópticamente activo de Fórmula (III) es como sigue:



donde:

20

(A<sup>III</sup>) es un grupo fenilo o piridilo que tiene 2 sustituyentes, R<sup>1III</sup> y R<sup>2III</sup>;

R<sup>1III</sup> es un grupo -L<sup>1III</sup>-R<sup>3III</sup>;

25 R<sup>3III</sup> es un grupo fenilo que tiene 0, 1, 2, o 3 sustituyentes escogidos independientemente de -F, -Cl, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub> donde R<sup>A</sup> es C1-C6 alquilo o fenilo;

L<sup>1III</sup> es escogido de un enlace, -OCH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>O-;

30 R<sup>2III</sup> es -Ciclopropil-NH-L<sup>2III</sup>-R<sup>4III</sup> donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que (A<sup>III</sup>) y -NH-L<sup>2III</sup>-R<sup>4III</sup> están unidos covalentemente;

R<sup>4III</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros donde dicha cadena de átomos que comprende dicho anillo heteroarilo de 5 miembros tiene 2 o 3 hetero átomos escogidos independientemente de N, S, o O, que tiene 1 sustituyente

35 opcional donde dicho sustituyente opcional es -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo;

L<sup>2III</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

40

y donde dicho compuesto de Fórmula (III) es ópticamente activo.

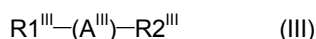
La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (III) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente

45 aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (III) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente

50 aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

Aún más preferiblemente, el compuesto ópticamente activo de Fórmula (III) es como sigue:



55

donde:

(A<sup>III</sup>) es un grupo fenilo o piridilo que tiene 2 sustituyentes, R<sup>1III</sup> y R<sup>2III</sup>;



R1<sup>III</sup> es un grupo -L<sub>1</sub><sup>III</sup>-R3<sup>III</sup>;

R3<sup>III</sup> es un fenilo que tiene 0, 1, 2, o 3 sustituyentes escogidos independientemente de -F, -Cl, -OH, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, metilo, metoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub>;

L<sub>1</sub><sup>III</sup> es escogido de un enlace, -OCH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>O-;

R2<sup>III</sup> es -Ciclopropil-NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup> donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que (A<sup>III</sup>) y -NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup> están unidos covalentemente;

R4<sup>III</sup> es un grupo heteroarilo que es un isómero de amida que tiene 1 sustituyente opcional donde dicho sustituyente opcional es -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo;

15 L<sub>2</sub><sup>III</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

y donde dicho compuesto de Fórmula (III) es ópticamente activo.

20

La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (III) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 La invención es también una composición farmacéutica que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (III) como se definió arriba, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

30 En un aspecto, la invención es una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno. En un aspecto específico, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno humano escogido de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica,

35 Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy. En un aspecto específico, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa es como se define en Fórmula (II) o (III).

La invención, en un aspecto, es un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III) como se describe en la presente) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno. En un aspecto relacionado, el método comprende administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. Deseablemente, la enfermedad o trastorno es una que es tratable o prevenible por inhibición de LSD1, inhibición de LSD1 e inhibición de MAO-B, o inhibición de MAO-B. En un aspecto específico, un estereoisómero

45 sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 90% o más del estereoisómero (-) y 10% o menos del estereoisómero (+). En un aspecto más específico, un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 95% o más del estereoisómero (-) y 5% o menos del estereoisómero (+). En un aspecto aún más específico, un estereoisómero sustancialmente puro de

50 una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 98% o más del estereoisómero (-) y 2% o menos del estereoisómero (+). En un aspecto incluso más específico, un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 99% o más del estereoisómero (-) y 1% o menos del estereoisómero (+). En un aspecto aún incluso más específico, un estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril-

55 ciclopropilamina N-sustituida se refiere a una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que es 99.5% o más del estereoisómero (-) y 0.5% o menos del estereoisómero (+). En una realización, los porcentajes anteriormente descritos se refieren a %-mol. El estereoisómero sustancialmente puro de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida de este aspecto es útil en el tratamiento o prevención de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno

neurodegenerativo, o una infección viral. En un aspecto específico, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa es como se define en Fórmula (II) o (III).

Además, en otro aspecto, la invención es una composición que comprende un estereoisómero de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III) como se describe en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 90% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 95% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto más específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 98% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto incluso más específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 99% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. La composición, en un aspecto, es para uso en el tratamiento o prevención de cáncer, depresión, o una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral. En un aspecto específico, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa es como se define en Fórmula (II) o (III).

Además, en otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica que comprende un estereoisómero de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III) como se describe en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable donde dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 90% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 95% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto específico dicha composición tiene un exceso enantiomérico del 99% o más del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida. La composición farmacéutica de este aspecto es útil en el tratamiento o prevención de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral. En un aspecto específico, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa es como se define en Fórmula (II) o (III).

En un aspecto, la invención es una composición como se define en la presente que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) o (III), como se describió en cualquiera de las anteriores realizaciones o aspectos, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es el enantiómero (1R, 2S) (con respecto a los sustituyentes en el anillo de ciclopropilo) sustancialmente libre del enantiómero (1S, 2R). Preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 90% del enantiómero (1R, 2S) y menos del 10% del enantiómero (1S, 2R). Más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 95% del enantiómero (1R, 2S) y menos del 5% del enantiómero (1S, 2R). Aún más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 98% del enantiómero (1R, 2S) y menos del 2% del enantiómero (1S, 2R). Incluso aún más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 99% del enantiómero (1R, 2S) y menos del 1% del enantiómero (1S, 2R). Todavía incluso más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 99.5% del enantiómero (1R, 2S) y menos del 0.5% del enantiómero (1S, 2R). El contenido enantiomérico puede ser determinado, por ejemplo, por HPLC quiral por ejemplo, (como está descrito en el Ejemplo 36).

En un aspecto, la invención es una composición como se define en la presente que comprende una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) o (III), como se describió en cualquiera de las anteriores realizaciones o aspectos, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es el enantiómero (1S, 2R) (con respecto a los sustituyentes en el anillo de ciclopropilo) sustancialmente libre del enantiómero (1R, 2S). Preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 90% del enantiómero (1S, 2R) y menos del 10% del enantiómero (1R, 2S). Más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 95% del enantiómero (1S, 2R) y menos del 5% del enantiómero (1R, 2S). Aún más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 98% del enantiómero (1S, 2R) y menos del 2% del enantiómero (1R, 2S). Incluso aún más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 99% del enantiómero (1S, 2R) y menos del 1% del enantiómero (1R, 2S). Todavía incluso más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es más del 99.5% del enantiómero (1S, 2R) y menos del 0.5% del enantiómero (1R, 2S). El contenido enantiomérico puede ser determinado, por ejemplo, por HPLC quiral por ejemplo, (como está descrito en el Ejemplo 36).

En un aspecto, la invención es una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III)), como se definió en cualquiera de las anteriores realizaciones o aspectos, o un solvato o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el átomo de carbono del anillo de ciclopropilo que está enlazado al grupo amino de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida tiene la configuración absoluta-(S) y el átomo de carbono del anillo de ciclopropilo que está enlazado al grupo cíclico adyacente al anillo de ciclopropilo de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida tiene la configuración absoluta-(R). Preferiblemente, dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 90%. Incluso más preferiblemente dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 95%. Aún todavía más preferiblemente dicho compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 98%. Aún más preferiblemente dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 99%. El exceso enantiomérico puede ser determinado, por ejemplo, por HPLC quiral por ejemplo, (como está descrito en el Ejemplo 36).

15 En un aspecto, la invención proporciona una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III)), como se definió en cualquiera de las anteriores realizaciones o aspectos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el átomo de carbono del anillo de ciclopropilo que está enlazado al grupo amino del compuesto tiene la configuración absoluta (R) y el átomo de carbono del anillo de ciclopropilo que está enlazado al grupo cíclico adyacente al anillo de ciclopropilo del compuesto tiene la configuración absoluta (S). Preferiblemente, dicho compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 95%. Incluso más preferiblemente dicho compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 98%. Todavía más preferiblemente dicho compuesto se proporciona con un exceso enantiomérico de al menos 99%. El exceso enantiomérico puede ser determinado, por ejemplo, por HPLC quiral por ejemplo, (como está descrito en el Ejemplo 36).

En un aspecto, la invención es una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) o (III) como se describe en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno. En un aspecto relacionado, el método comprende administrar a un individuo necesitado de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno humano escogido de cáncer, una enfermedad o trastorno neurológico, o una infección viral. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es depresión, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer de próstata. En otro aspecto, el cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el cáncer es cáncer de pulmón. En otro aspecto, el cáncer es cáncer colorrectal. En otro aspecto específico, el cáncer es cáncer de cerebro. En otro aspecto específico, el cáncer es cáncer de piel. En otro aspecto específico, el cáncer es cáncer de la sangre (por ejemplo, una leucemia (incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas) o un linfoma). En otro aspecto específico, el cáncer es un mieloma. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es depresión, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, o Enfermedad de Alzheimer. En un aspecto, la infección viral es HSV1 o HSV2. En un aspecto, la enfermedad o trastorno es depresión. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, o Demencia Frontotemporal. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Parkinson. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Alzheimer. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Esclerosis Lateral Amiotrófica. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Demencia Frontotemporal.

La invención además se refiere a la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en las anteriores realizaciones o aspectos, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, en particular cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre, leucemia (incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia

linfoblástica aguda (LLA), o leucemia de células peludas), linfoma, o mieloma), una enfermedad o trastorno neurológico (por ejemplo, depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, o Demencia de Cuerpos de Lewy), o una infección viral (por ejemplo, una infección viral causada por y/o asociada con VIH, o una infección por herpesvirus, como una infección por herpesvirus causada por y/o asociada por un herpesvirus escogido de HSV-1, HSV-2, o virus Epstein-Barr) en un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano).

La invención además se refiere a la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en cualquiera de las anteriores realizaciones, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, o Demencia Frontotemporal.

En una realización la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es:

- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;
- 3-(5-(((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol);
- 3-(5-(((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol);
- 4'-(((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol);
- 4'-(((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol);
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-((3,5-difluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-((3-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;
- 4'-(((trans)-2-((5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;
- 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)tiazol-5-amina;
- 4-(((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)metil)tiazol-2-amina;
- 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)oxazol-5-amina;
- 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)isoxazol-5-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-tiadiazol-3-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridin-2-amina;
- 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridazin-3-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirazin-2-amina;
- 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-5-amina;
- 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-3-amina; o
- 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-6-amina;.

En una realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprenden un excipiente farmacéutico y un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto es:

- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;

- 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;  
 3-(5-((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol;  
 3-(5-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol;  
 5 4'-((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;  
 4'-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 10 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((3,5-difluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((3-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 15 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;  
 4'-((trans)-2-(((5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;  
 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;  
 20 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)tiazol-5-amina;  
 4-(((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)metil)tiazol-2-amina;  
 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)oxazol-5-amina;  
 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)isoxazol-5-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;  
 25 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-tiadiazol-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridin-2-amina;  
 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridazin-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirazin-2-amina;  
 30 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-5-amina;  
 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-3-amina; o  
 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-6-amina;

En una realización de la invención se refiere a un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable

- 35 del mismo, donde dicho compuesto es:  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;  
 40 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;  
 3-(5-((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol;  
 3-(5-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol;  
 4'-((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;  
 4'-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;  
 45 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((3,5-difluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 50 5-(((trans)-2-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((3-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;  
 55 4'-((trans)-2-(((5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;  
 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;  
 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)tiazol-5-amina;

- 4-(((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)metil)tiazol-2-amina;  
 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)oxazol-5-amina;  
 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)isoxazol-5-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;  
 5 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-tiadiazol-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridin-2-amina;  
 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridazin-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirazin-2-amina;  
 10 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-5-amina;  
 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-3-amina; o  
 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-6-amina;  
 para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico. En un aspecto, la  
 enfermedad o trastorno neurológico es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson,  
 15 Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de  
 Lewy.

En una realización la invención se refiere a un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto es:

- 20 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)pirimidin  
 -2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;  
 25 3-(5-(((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol;  
 3-(5-(((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol;  
 4'-(((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;  
 4'-(((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;  
 30 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((3,5-difluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 35 5-(((trans)-2-(4-((3-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;  
 4'-((trans)-2-(((5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;  
 40 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;  
 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)tiazol-5-amina;  
 4-(((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)metil)tiazol-2-amina;  
 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)oxazol-5-amina;  
 45 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)isoxazol-5-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;  
 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-tiadiazol-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridin-2-amina;  
 50 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridazin-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirazin-2-amina;  
 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-5-amina;  
 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-3-amina; o  
 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-6-amina;  
 55 para uso en un método de tratamiento o prevención de cáncer. En un aspecto, el cáncer es escogido de cáncer de  
 próstata, testicular, de cerebro, colorrectal, de pulmón, de mama, linfoma, de piel, o cáncer de la sangre.

En una realización la invención se refiere a un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto es:

- 4'-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina; o  
 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson,  
 10 Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

En una realización la invención se refiere a un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto es

- 15 4'-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol,  
 para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico. En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

20

En una realización la invención se refiere a un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto es

- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico . En un aspecto, la enfermedad o trastorno  
 25 neurológico es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

En una realización la invención se refiere a un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto es

- 30 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico . En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

35 En una realización la invención se refiere a un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde dicho compuesto es

- 5-(((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico. En un aspecto, la enfermedad o trastorno  
 40 neurológico es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

En una realización la invención se refiere a un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto es

- 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, para uso en un método de  
 45 tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico . En un aspecto, la enfermedad o trastorno neurológico es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.

En una realización de la invención proporciona una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa es escogida de

- (-) 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;  
 (-) N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;  
 55 (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-2-amina;  
 (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina; o  
 (-) 5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina.

En un aspecto relacionado, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

- (-) 5-((((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- (-) 5-((((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- (-) 5-((((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 5 (-) N-(5-((((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;
- (-) 5-((((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-2-amina;
- (-) 5-((((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- (-) 5-((((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 10 para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico (por ejemplo, depresión). Preferiblemente, la enfermedad o trastorno neurológico es escogido de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, Demencia Frontotemporal, Demencia de Cuerpos de Lewy, o Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- 15 La invención así es un compuesto o composición que tiene una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa. Preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa es como se define en la presente en cualquiera de las realizaciones o aspectos de Fórmula (II) o (III). Más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa tiene un valor de  $kinact/KI$  para LSD1 que es al menos 50 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A. Aún más preferiblemente, el valor de  $kinact/KI$  para LSD1 es al menos 100 veces mayor que  $kinact/KI$  para MAO-A. Aún más preferiblemente, el valor de  $kinact/KI$  para LSD1 es al menos 250 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A. Aún incluso más preferiblemente, el valor de  $kinact/KI$  para LSD1 es al menos 500 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A.
- 20 Preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa es como se define en la presente en cualquiera de las realizaciones o aspectos de Fórmula (II) o (III). Más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa tiene un valor de  $kinact/KI$  para LSD1 y MAO-B que son al menos 50 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A. Preferiblemente, el valor de  $kinact/KI$  para LSD1 y MAO-B son al menos 100 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A. Aún más preferiblemente, el valor de  $kinact/KI$  para LSD1 y MAO-B son al menos 250 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A. Aún incluso más preferiblemente, el valor de  $kinact/KI$  para LSD1 y MAO-B son al menos 500 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A.
- 25 Preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa es como se define en la presente en cualquiera de las realizaciones de Fórmula (I) o (II). Más preferiblemente, la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa tiene un valor de  $kinact/KI$  para MAO-B que es al menos 50 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A. Preferiblemente, el valor de  $kinact/KI$  para MAO-B es al menos 100 veces mayor que  $kinact/KI$  para MAO-A. Aún más preferiblemente, el valor de  $kinact/KI$  para MAO-B es al menos 500 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A. Aún incluso más preferiblemente, el  $kinact/KI$  para MAO-B es al menos 1000 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A. Aún incluso todavía más preferiblemente, el
- 30 el valor de  $kinact/KI$  para MAO-B es al menos 2000 veces mayor que el valor de  $kinact/KI$  para MAO-A.
- La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa, composición farmacéutica que comprende la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa, o una sal farmacéuticamente aceptable del misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y métodos para su uso tienen una selectividad inesperada por
- 35 LSD1 y/o MAOB. Los estereoisómeros (-) de aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituidas (por ejemplo, de los compuestos de Fórmula (II) o (III) como se describen en la presente) son inhibidores de LSD1 y/o MAO-B inesperadamente potentes y selectivos. Evitando la inhibición de "off-targets" se pueden evitar efectos secundarios indeseados o indeseables como el efecto queso asociado con MAO-A.
- 40 Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden ser preparados por HPLC quiral a partir de por ejemplo, racematos, por síntesis quiral con compuestos de quiralidad conocida, o por recristalización quiral usando sales quirales.
- En un aspecto, la invención proporciona un método para enriquecer un enantiómero de una trans ciclopropilamina N-sustituida (por ejemplo, un enantiómero de un compuesto de Fórmula (II) o (III) o un enantiómero de un compuesto de Fórmula (I), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo comprendidos en la Fórmula (I) (es decir, el sustituyente (A) y el sustituyente -NH-CH<sub>2</sub>(D)) están en configuración trans, donde el método comprende: poner en
- 45 contacto una ciclopropilamina trans-sustituida con un agente de recristalización quiral en un disolvente



(particularmente bajo condiciones que son suficientes para la cristalización de la sal del agente de recristalización quiral y la ciclopropilamina trans-sustituida); y aislar la sal cristalizada del agente de recristalización quiral y la ciclopropilamina trans-sustituida. En otro aspecto preferido, la ciclopropilamina trans es trans 4-benzoxi-2-fenilciclopropilamina o un derivado protegido de la misma. En un aspecto preferido, la trans ciclopropilamina N-sustituida es de Fórmula (II) o (III) como está descrita anteriormente o un derivado de la misma donde el grupo -L<sup>II</sup>-R<sup>IV</sup> o el grupo -L<sup>III</sup>-R<sup>IV</sup> está ausente o bien está reemplazado con un grupo protector. En un aspecto preferido, el agente de recristalización quiral es escogido de ácido S (+) mandélico, ácido D (-) tartárico, ácido L (-) di-p-toluoil tartárico, o ácido R (-) mandélico. En un aspecto preferido, el agente de recristalización quiral es ácido R (-) mandélico. En un aspecto, el disolvente es THF y H<sub>2</sub>O.

10

En un aspecto, la invención proporciona un método para preparar un enantiómero de una trans ciclopropilamina N-sustituida que comprende: poner en contacto una ciclopropilamina trans-sustituida con un agente de recristalización quiral en un disolvente (particularmente bajo condiciones que son suficientes para la cristalización de la sal del agente de recristalización quiral y la ciclopropilamina trans-sustituida); y aislar la sal cristalizada del agente de recristalización quiral y la ciclopropilamina trans-sustituida, preparando de esa manera un enantiómero de una trans ciclopropilamina N-sustituida. En un aspecto preferido, la trans ciclopropilamina N-sustituida es de Fórmula (II) o (III) como se definió anteriormente o un derivado de la misma donde el grupo -L<sup>II</sup>-R<sup>IV</sup> o el grupo -L<sup>III</sup>-R<sup>IV</sup> es está ausente o bien está reemplazado con un grupo protector. En otro aspecto preferido, la trans ciclopropilamina es trans 4-benzoxi-2-fenilciclopropilamina o un derivado protegido de la misma. En un aspecto preferido, el agente de recristalización quiral es escogido de ácido S (+) mandélico, ácido D (-) tartárico, ácido L (-) di-p-toluoil tartárico, o ácido R (-) mandélico. En un aspecto preferido, el agente de recristalización quiral es ácido R (-) mandélico. En un aspecto, el disolvente es THF y H<sub>2</sub>O.

15

20

Adicionalmente, la invención se refiere al enantiómero (+) de una trans aril- o heteroaril-ciclopropilamina N-sustituida, incluyendo los compuestos de Fórmula (II) o (III) y los compuestos de Fórmula (I), en los que los sustituyentes en el grupo ciclopropilamina están en orientación trans. Por ejemplo, un correspondiente enantiómero ópticamente activo (+) puede ser seleccionado de:

25

(+) 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;

(+) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;

30

(+) N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;

(+) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-2-amina;

(+) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina;

(+) 5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

La presente invención además se refiere a los siguientes items:

1. Una aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad.

40

2. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es una trans aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida que gira el plano de luz polarizada en el sentido (-) o es el (-) estereoisómero.

3. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 90% o más del estereoisómero (-) y 10% o menos del estereoisómero (+).

45

4. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 95% o más del estereoisómero (-) y 5% o menos del (+).

5. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 98% o más del estereoisómero (-) y 2% o menos del (+).

50

6. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 99% o más del estereoisómero (-) y 1% o menos del (+).

7. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 99.5% o más del estereoisómero (-) y 0.5% o menos del (+).

8. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 que tiene un 90% o más de exceso enantiomérico del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida.

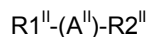
55

9. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 que tiene un 95% o más de exceso enantiomérico del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida.

10. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 que tiene un 98% o más de exceso enantiomérico del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida.

11. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 o 2 que tiene un 99% o de más exceso enantiomérico del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida.
12. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es de

5



10 donde (A<sup>II</sup>) es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 2 sustituyentes, R1<sup>II</sup> y R2<sup>II</sup>, y 1 a 3 sustituyentes opcionales donde dichos sustituyentes opcionales son escogidos independientemente de halo, C1-C3 alquilo, o C1-C3 alcoxi;

R1<sup>II</sup> es un grupo -L<sub>1</sub>-R<sub>3</sub>;

15 R3<sup>II</sup> es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, alquilo, alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub> donde R<sup>A</sup> es un C1-C6 alquilo o fenilo;

L<sub>1</sub><sup>II</sup> es escogido de un enlace, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -O-

R2<sup>II</sup> es -Ciclopropil-NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R4<sup>II</sup> donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que (A<sup>II</sup>) y -NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R4<sup>II</sup> están unidos covalentemente;

20 R4<sup>II</sup> es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales donde dichos sustituyentes opcionales son escogidos independientemente de alquilo, NHR<sup>B</sup>, -OR<sup>B</sup>, o halo donde R<sup>B</sup> es un hidrógeno, C1-C3 alquilo, o -C(=O)CH<sub>3</sub>;

L<sub>2</sub><sup>II</sup> es un grupo C1-C4 alquilenos ramificado o sin ramificar.

25 13. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 12 donde (A<sup>II</sup>) es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 2 sustituyentes, R1<sup>II</sup> y R2<sup>II</sup>, y 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales donde dichos sustituyentes opcionales son escogidos independientemente de halo, C1-C3 alquilo, o C1-C3 alcoxi.

14. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 12 donde R3<sup>II</sup> es un grupo fenilo, piridilo, tiazolilo, o tienilo que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de halo, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, alquilo, alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub> donde R<sup>A</sup> es C1-C6 alquilo o fenilo.

30 15. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 12 donde L<sub>1</sub><sup>II</sup> es escogido de un enlace, -OCH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>O-

16. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 12 donde R4<sup>II</sup> es anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales escogidos independientemente de -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo.

35 17. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 12 donde L<sub>2</sub><sup>II</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

18. El uso de cualquiera de los ítems 1-17 donde dicho método de tratamiento o prevención es un método de tratamiento o prevención de cáncer, depresión, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o una infección viral.

40 19. El uso del ítem 17 donde dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Demencia Frontotemporal o Esclerosis Lateral Amiotrófica.

20. El uso del ítem 17 donde dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Demencia Frontotemporal o Esclerosis Lateral Amiotrófica.

45 21. El uso del ítem 17 donde dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Alzheimer.

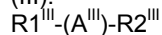
22. El uso del ítem 17 donde dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Parkinson.

23. El uso del ítem 17 donde dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Huntington.

24. El uso del ítem 17 donde dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Demencia Frontotemporal.

25. El uso del ítem 17 donde dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Esclerosis Lateral Amiotrófica.

50 26. Un compuesto ópticamente activo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (III):



55 donde (A<sup>III</sup>) es un grupo arilo o heteroarilo que tiene 2 sustituyentes, R1<sup>III</sup> y R2<sup>III</sup>, y 1 a 3 sustituyentes opcionales donde dichos sustituyentes opcionales son escogidos independientemente de halo, C1-C3 alquilo, o C1-C3 alcoxi;

R1<sup>III</sup> es un grupo -L<sub>1</sub><sup>III</sup>-R<sub>3</sub><sup>III</sup>;

- R3<sup>III</sup> es un grupo fenilo, piridilo, tiazolilo, o tienilo que tiene 0, 1, 2, o 3 sustituyentes escogidos independientemente de -F, -Cl, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub> donde R<sup>A</sup> es C1-C6 alquilo o fenilo;
- L<sub>1</sub><sup>III</sup> es escogido de un enlace, -CH<sub>2</sub>O-, o -CH<sub>2</sub>O-,
- 5 R2<sup>III</sup> es -Ciclopropil-NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup> donde dicho grupo ciclopropil tiene dos centros quirales sustituidos en la orientación trans correspondiendo a los carbonos a los que (A<sup>III</sup>) y -NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup> están unidos covalentemente;
- R4<sup>III</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2, o 3 sustituyentes opcionales donde dichos sustituyentes opcionales son escogidos independientemente de -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo; y
- L<sub>2</sub><sup>III</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.
- 10 27. El compuesto del ítem 26 donde (A<sup>III</sup>) es un grupo fenilo o piridilo.
28. El compuesto del ítem 26 donde R3<sup>III</sup> es un fenilo que tiene 0, 1, 2, o 3 sustituyentes escogidos independientemente de -F, -Cl, -OH, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub> donde R<sup>A</sup> es C1-C6 alquilo o fenilo;
- 15 29. El compuesto del ítem 26 donde L<sub>1</sub><sup>III</sup> es escogido de un enlace, -OCH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>O-,
30. El compuesto del ítem 26 donde R4<sup>III</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros donde la cadena de átomos que comprende dicho anillo heteroarilo de 5 miembros tiene 2 o 3 hetero átomos escogidos independientemente de N, S, o O y dicho anillo heteroarilo tiene 1 sustituyente opcional donde dicho sustituyente opcional, si existe, es -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo.
31. El compuesto del ítem 26 donde L<sub>2</sub><sup>III</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.
- 20 32. El compuesto del ítem 26 donde R3<sup>III</sup> es un fenilo que tiene 0, 1, 2, o 3 sustituyentes escogidos independientemente de -F, -Cl, -OH, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, metilo, metoxi, ciano, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub>.
33. El compuesto del ítem 26 donde R4<sup>III</sup> es un anillo oxadiazolilo, tiadiazolilo, o tiazolilo que tiene 1 sustituyente opcional donde dicho sustituyente opcional, si existe, es -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo.
- 25 34. El compuesto del ítem 26 donde R4<sup>III</sup> es un anillo oxadiazolilo que tiene 1 sustituyente opcional escogido de -NH<sub>2</sub> o -NH(C1-C3) alquilo.
35. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida gira el plano de luz polarizada en el sentido (-) o es el enantiómero (-).
- 30 36. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 90% o más del estereoisómero (-) y 10% o menos del estereoisómero (+).
37. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa del ítem 1 cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 95% o más del estereoisómero (-) y 5% o menos del (+).
- 35 38. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 98% o más del estereoisómero (-) y 2% o menos del (+).
39. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 99% o más del estereoisómero (-) y 1% o menos del (+).
- 40 40. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida es 99.5% o más del estereoisómero (-) y 0.5% o menos del (+).
- 45 41. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida tiene un 90% o más de exceso enantiomérico del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida.
42. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida tiene un 95% o más de exceso enantiomérico del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida.
- 50 43. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida tiene un 98% o más de exceso enantiomérico del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida.
44. La aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activa de cualquiera de los ítems 26-34 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida tiene un 99% o más de exceso enantiomérico del estereoisómero (-) de la aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida.
- 55 45. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno donde dicho método comprende administrar a un individuo necesitado de dicho tratamiento o prevención una cantidad efectiva de una aril- o

- heteroaril- ciclopropilamina N-sustituída ópticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
46. El método del ítem 45 donde dicha aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituída ópticamente activa es como en cualquiera de los ítems 26-44.
- 5 47. El método del ítem 45 o 46 donde dicha enfermedad o trastorno es escogido de cáncer, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, infección viral, o depresión.
48. El método del ítem 45 o 46 donde dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo escogido de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Demencia Frontotemporal, o Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- 10 49. Un compuesto ópticamente activo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo donde dicho compuesto ópticamente activo es escogido de:
- (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- (-) 5-(((trans)-2-(4-(3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 15 (-) N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;
- (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-2-amina; o
- (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.
50. El compuesto del ítem 49 escogido de (-) N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida; (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 20 o (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina.
51. El compuesto del ítem 49 que es (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina.
52. El compuesto del ítem 49 que es (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina.
53. El compuesto del ítem 49 que es (-) N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida.
- 25 54. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto ópticamente activo como en cualquiera de los ítems 26-44 o 49 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
55. La composición farmacéutica de 54 para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.
- 30 56. La composición farmacéutica del ítem 55 donde dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno humano escogido de cáncer, una enfermedad o trastorno neurológico, o una infección viral.
57. La composición farmacéutica del ítem 56 donde dicha enfermedad o trastorno neurológico es depresión o una enfermedad o trastorno neurodegenerativo.
- 35 58. La composición farmacéutica del ítem 57 donde dicha enfermedad o trastorno neurodegenerativo es Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Demencia Frontotemporal, o Esclerosis Lateral Amiotrófica.
59. Un compuesto ópticamente activo escogido de:
- (+) 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 40 (+) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- (+) N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida;
- (+) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-2-amina;
- o
- (+) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 60. Un método para enriquecer un enantiómero de una trans ciclopropilamina N-sustituída que comprende: poner en contacto una ciclopropilamina trans-sustituída con un agente de recristalización quiral en un disolvente y bajo condiciones que son suficientes para la cristalización de la sal del agente de recristalización quiral y la ciclopropilamina trans-sustituída; y aislar la sal cristalizada del agente de recristalización quiral y la ciclopropilamina trans-sustituída.
- 50 61. El método del ítem 60 donde la trans ciclopropilamina es trans 4-benzoxi-2-fenilciclopropilamina o un derivado protegido de la misma.
62. El método del ítem 60 donde el agente de recristalización quiral es escogido de ácido (S)-(+)-mandélico, ácido D-(-)-tartárico, ácido L-(-)-di-p-toluilo tartárico, o ácido R (-)-mandélico.
- 55 63. El método del ítem 60 o 61 donde el agente de recristalización quiral es ácido R (-)-mandélico.
64. El método del ítem 60, 61, 62, o 63 donde el disolvente es THF y H<sub>2</sub>O.

Definiciones:

Cualquier definición en la presente puede ser usada en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquiera de dichas definiciones es por donde se une al resto de la molécula. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula de origen mediante un grupo amido y el término alcoخالquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula de origen mediante un grupo alquilo.

Como se usa en la presente, el término “acilo”, se refiere a un carbonilo unido a un grupo alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, o cualquier otro grupo donde el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo “acetilo” se refiere a un grupo  $-C(=O)CH_3$ . Un grupo “alquilcarbonilo” o “alcanoilo” se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo. Ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no están limitados a, metilcarbonilo o etilcarbonilo. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no están limitados a, formilo, alcanoilo o aroilo.

Como se usa en la presente, el término “alqueno”, se refiere a una cadena lineal o a una cadena ramificada de un grupo hidrocarburo que presenta uno o más enlaces dobles y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. Un (C2-C6)alqueno contiene de 2 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alcoxi”, se refiere a un grupo éter alquílico, donde el término alquilo es como se define más abajo. Ejemplos de grupos éter alquílicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi o n-pentoxi.

Como se usa en la presente, el término “alquilo”, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Un (C1-C10)alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono y un (C1-C6)alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un (C1-C4)alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neo-pentilo, iso-amilo, hexilo, heptilo, octilo o nonilo.

Como se usa en la presente, el término “alqueno” se refiere a un grupo alquilo unido a dos posiciones, es decir un grupo alcanodiilo. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno o nonileno. En consecuencia, el término “alqueno” puede, por ejemplo, referirse a un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquilamino”, se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula mediante un grupo amino. Grupos alquilamino adecuados pueden estar mono- o dialquilados, formando grupos incluyendo, pero no limitados a N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino, N,N-dietilamino, N-propilamino y N,N-metilpropilamino.

Como se usa en la presente, el término “alquino”, se refiere a un grupo hidrocarburo decadena lineal o cadena ramificada de que presenta uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. Un (C2-C6)alquino, contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Un (C2-C4)alquino, contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no están limitados a, etilino, propilino, hidroxipropilino, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo o hexin-2-ilo.

Como se usa en la presente, los términos “amido” y “carbamoilo”, se refiere a un grupo amino como está descrito más abajo unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (por ejemplo,  $-C(=O)NRR'$ ) o vice versa ( $-N(R)C(=O)NR'$ ). “Amido” y “carbamoilo” abarcan “C-amido”, “N-amido” y “acilamino” como se definen en la presente. R y R' son como se definen en la presente.

Como se usa en la presente, el término “C-amido”, se refiere a un grupo  $-C(=O)NRR'$  con R y R' como se define en la presente.

Como se usa en la presente, el término “amino”, se refiere a  $-NRR'$ , donde R y R' son escogidos independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo. Adicionalmente, R y R' puede estar combinados para formar un heterociclilo.

Como se usa en la presente, el término “arilo”, se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene un anillo, o dos o tres anillos fusionados juntos donde los átomos del anillo son todos carbonos. El término grupo “arilo” incluye, pero no está limitado a grupos tales como fenilo, naftilo o antraceno.

Como se usa en la presente, el término “arilalcoxi” o “aralcoxi”, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula mediante un grupo alcoxi. Ejemplos de grupos arilalcoxi incluyen, pero no están limitados a, benciloxi o fenetoxi.

5

Como se usa en la presente, el término “arilalquilo” o “aralquilo”, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula mediante un grupo alquilo.

Como se usa en la presente, el término “ariloxi”, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula mediante un oxi (-O-).

10

Como se usa en la presente, el término “carbamato”, se refiere a un grupo O-carbamil o N-carbamil como se definen en la presente.

Como se usa en la presente, el término “carbonilo”, cuando está solo, incluye formilo -C(=O)H y en combinación es un grupo -C(=O)-.

15

Como se usa en la presente, el término “carboxilo” o “carboxi” se refiere a -C(=O)OH o al correspondiente anión “carboxilato”, tal como es en una sal de un ácido carboxílico. Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo RC(=O)O-, donde R es como se define en la presente. Un grupo “C-carboxi” se refiere a un grupo -C(=O)OR donde R es como se define en la presente.

20

Como se usa en la presente, el término “ciano” se refiere a -CN.

Como se usa en la presente, el término “carbociclilo” se refiere a un grupo saturado o parcialmente saturado monocíclico o bicíclico o tricíclico fusionado donde los átomos de anillo del sistema cíclico son todos carbonos y donde cada grupo cíclico contiene de 3 a 12 átomos de carbono en los miembros del anillo. “Carbociclilo” abarca a un benzo fusionado a un sistema carbociclilo. Un grupo de carbociclicos contiene de 5 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos carbociclilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo o adamantilo.

30

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilo” se refiere a un grupo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico donde los átomos del anillo del sistema cíclico son todos carbonos y donde cada grupo cíclico contiene de 3 a 12 átomos de carbono en los miembros del anillo. Un grupo de cicloalquilos contiene de 5 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo.

35

Como se usa en la presente, el término “cicloalquenilo” se refiere a un grupo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico donde los átomos del anillo del sistema cíclico son todos carbonos y donde cada grupo cíclico contiene de 3 a 12 átomos de carbono en los miembros del anillo. Un grupo de cicloalquenos contiene de 5 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no están limitados a, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

40

Como se usa en la presente, el término “ciclilo” se refiere a un grupo arilo, heterociclilo o carbociclilo como se definen en la presente.

45

Como se usa en la presente, el término “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente, el término “haloalcoxi” se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no están limitados a, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi o 3-cloropropoxi.

50

Como se usa en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene el significado como se definió anteriormente donde uno o más hidrógenos son reemplazados por un halógeno. Específicamente abarcados son grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo. Un grupo monohaloalquilo, por un ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro en el grupo. Grupos dihalo o polihaloalquilo pueden tener dos o más del mismo átomo de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógenos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo,

55

triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo o dicloropropilo.

Como se usa en la presente, el término "heteroalquilo" se refiere a una cadena lineal o ramificada de alquilo, donde uno, dos o tres carbonos que forman la cadena de alquilo son reemplazados por un heteroátomo escogido independientemente del grupo consistente de O, N y S y donde el(los) heteroátomo(s) de nitrógeno y/o azufre (si están presentes) puede(n) estar oxidados opcionalmente y el(los) heteroátomo(s) nitrógeno (si están presentes) puede(n) estar cuaternizado(s) opcionalmente. El(los) heteroátomo(s) O, N y S puede(n), por ejemplo, estar colocado(s) en una posición interna del grupo heteroalquilo, es decir, el heteroalquilo puede estar enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal y como por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ . En consecuencia, un ejemplo más para un grupo "heteroalquilo" es un grupo alquilo lineal o ramificado, en el que dos átomos de carbono consecutivos son reemplazados por los heteroátomos S y N, respectivamente y el heteroátomo azufre está además oxidado, resultando en grupos tales como, por ejemplo,  $-\text{S(=O)}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{-NH(alquilo)}$  o  $-\text{S(=O)}_2\text{-N(alquilo)(alquilo)}$ .

Como se usa en la presente, el término "heteroalquileno" se refiere a un grupo heteroalquilo unido en dos posiciones. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S-}$  o  $-\text{CH}_2\text{NHCH(CH}_3\text{)CH}_2-$ . En consecuencia, el término "heteroalquileno" puede, por ejemplo, referirse a un grupo alquileno lineal o ramificado (es decir, a un grupo alcanodiilo lineal o ramificado) que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde 1, 2 (si están presentes) o 3 (si están presentes) de dichos átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos escogidos independientemente de O, N o S. Se entiende que la presencia de átomos de hidrógeno dependerá de la valencia del heteroátomo que reemplaza el átomo de carbono respectivo. Si, por ejemplo, el átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-$  es reemplazado por O o S, el grupo resultante será  $-\text{O-}$  o  $-\text{S-}$ , respectivamente, mientras que será  $-\text{N(H)-}$  cuando el átomo de carbono esté reemplazado por N. Igualmente, si el átomo de carbono central en un grupo  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2-$  es reemplazado por N, el grupo resultante será  $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2-$ . Un ejemplo para un grupo "heteroalquileno" es un grupo alquileno lineal o ramificado, en el que dos átomos consecutivos de carbono están reemplazados por los heteroátomos S y N, respectivamente y el heteroátomo de azufre está además oxidado, resultando en grupos tales como, por ejemplo,  $-\text{S(=O)}_2\text{-N(H)-}$  o  $-\text{S(=O)}_2\text{-N(alquilo)-}$ . En consecuencia, los grupos  $-\text{S(=O)}_2\text{-N(H)-}$  y  $-\text{S(=O)}_2\text{-N(alquilo)-}$  (por ejemplo,  $-\text{S(=O)}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{ alquilo)-}$ ) son ejemplos de grupos "heteroalquileno".

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo", se refiere a un anillo de 3 a 7 miembros insaturado monocíclico o a un sistema anular fusionado monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que los anillos son aromáticos y en el que al menos un anillo contiene al menos un átomo seleccionado del grupo consistente de O, S y N. Un grupo de heteroarilos contiene de 5 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, piracínilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolicinilo, ftalacínilo, piridacínilo, triacínilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo o furopiridinilo.

Como se usa en la presente, el término "heterociclilo" o "heterociclo", se refiere cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo como un miembro del anillo, donde dicho heteroátomo puede ser escogido independientemente del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre donde el átomo de nitrógeno o el de azufre pueden estar oxidados (por ejemplo,  $-\text{N=O}$ ,  $-\text{S(=O)-}$  o  $-\text{S(=O)}_2-$ ). Adicionalmente, 1, 2 o 3 de los átomos de carbono del heterociclilo pueden estar oxidados opcionalmente (por ejemplo, para dar un grupo oxo o  $=\text{O}$ ). Un grupo de heterociclilos contiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. Otro grupo de heterociclilos contiene de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. Un grupo de heterociclilos contiene de 3 a 8 miembros en el anillo, en cada anillo. Aún otro grupo de heterociclilos contiene de 3 a 7 miembros en el anillo, en cada anillo. De nuevo, otro grupo de heterociclilos contiene de 5 a 6 miembros en el anillo, en cada anillo. "Heterociclilo" abarca a un grupo heterociclilo fusionado a un sistema carbociclilo o anillo bencílico. Ejemplos de grupos heterociclilos incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperacínilo, homopiperacínilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo o imidazolidinilo. Ejemplos de heteroarilos que son heterociclilos incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, piracínilo, tetrazolilo,

furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolicinilo, ftalacinilo, piridacinilo, triacinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo o furopiridinilo.

5

Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo", se refiere a un grupo heterocíclico que no está totalmente saturado *por ejemplo*, uno o más de los sistemas anulares de un heterocicloalquilo es no aromático. Ejemplos de heterocicloalquilos incluyen piperacínilo, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

10 Como se usa en la presente, el término "hidroxilo", como se usa en la presente, se refiere a -OH.

Como se usa en la presente, el término "hidroxialquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo unido al resto de la molécula mediante un grupo alquilo.

15 Como se usa en la presente, la frase "en la cadena principal", se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono empezando por el punto de unión de un grupo a los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

Como se usa en la presente, el término frase "cadena linear de átomos" se refiere a la cadena linear más larga de átomos escogidos independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

20

Como se usa en la presente, el término "inferior", donde no está definido de otra manera específicamente, significa que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive.

25 Como se usa en la presente, el término "arilo inferior", significa fenilo o naftilo.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo inferior", significa o 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros, de los cuales entre uno y cuatro de dichos miembros pueden ser heteroátomos seleccionados de O, S o N.

30

Como se usa en la presente, el término "nitro", se refiere a -NO<sub>2</sub>.

Como se usa en la presente, los términos "sulfonato" "ácido sulfónico" y "sulfónico", se refiere al grupo --SO<sub>3</sub>H y su anión cuando el ácido sulfónico es usado en la formación de sales.

35

Como se usa en la presente, el término "sulfanilo", a -S-

Como se usa en la presente, el término "sulfonilo", se refiere a -S(=O)(R)-, con R como se define en la presente.

40 Como se usa en la presente, el término "sulfonilo", se refiere a --S(=O)<sub>2</sub>R, con R como se define en la presente.

Como se usa en la presente, el término "sulfonamida", se refiere a un grupo N-sulfonamido o S-sulfonamido como se define en la presente.

45 Como se usa en la presente, el término "N-sulfonamido", se refiere a un grupo RS(=O)<sub>2</sub>N(R')- con R y R' como se define en la presente. Ejemplos, no limitantes de grupos N-sulfonamido son -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(fenilo) o -NHSO<sub>2</sub>(isopropilo).

Como se usa en la presente, el término "S-sulfonamido", se refiere a un grupo -S(=O)<sub>2</sub>NRR', con R y R' como se definen en la presente.

50

Como se usa en la presente, el término "urea", se refiere a un grupo -N(R)C(=O)N(R) donde R y R' son como se definen en la presente.

55 Como se usa en la presente, "grupo enlazador de hidrógenos" se refiere a un grupo sustituyente, el cual es capaz de participar en un enlace no-covalente entre hidrógeno y otro átomo (generalmente nitrógeno u oxígeno). Ejemplos incluyen pero no están limitados a, -NH<sub>2</sub>, -OH, amido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>, - y -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>. Otros ejemplos no-limitantes incluyen NHC(=O)CH<sub>3</sub> o -NHCH<sub>3</sub>.



Como se usa en la presente, el término “isómero de amida” se refiere a un sistema anular monocíclico o bicíclico que es isostérico o bioisostérico con un grupo amido. Ejemplos de isómeros de amida incluyen pero no están limitados a aquellos citados en, *por ejemplo*, Meanwell (2011) J. Med. Chem. PMID: 21413808,

- 5 Como se usa en la presente, el término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo que le precede o antecede puede estar sustituido o no-sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo “opcionalmente sustituido” pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes escogidos independientemente de los siguientes grupos o de un conjunto particular de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiester inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, aminoalquilo, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N<sub>3</sub>, SH, SCH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato y urea. Dos sustituyentes puede estar unidos conjuntamente para formar un anillo fusionado carbocíclico o heterocíclico de cinco-, seis- o siete- miembros que consiste de cero a tres heteroátomos, por ejemplo formando un metilendioxi o un etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar no-sustituido (*por ejemplo*, --CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), completamente sustituido (*por ejemplo*, --CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), monosustituido (*por ejemplo*, --CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F) o sustituido a cualquier nivel entre completamente sustituido y monosustituido (*por ejemplo*, --CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>). Donde los sustituyentes son citados sin ninguna calificación en relación a su sustitución, ambas formas, sustituida y no-sustituida, están abarcadas. Donde un sustituyente es calificado como “sustituido”, la forma sustituida está específicamente propuesta. Adicionalmente, diferentes grupos de sustituyentes opcionales de un grupo particular pueden ser definidos según se necesite; en estos casos, la sustitución opcional será según se defina, a menudo inmediatamente después de la frase, “opcionalmente sustituido con”. En una definición específica, los sustituyentes opcionales son escogidos de hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -N((C1-C3)alquilo)<sub>2</sub>, -NH((C1-C3)alquilo), -NHC(=O)((C1-C3)alquilo), -C(=O)OH, -C(=O)O((C1-C3)alquilo), -C(=O)(C1-C3)alquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C1-C3)alquilo, -C(=O)NH(cicloalquilo), -C(=O)N(C1-C3)alquilo)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>((C1-C3)alquilo), -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N((C1-C3)alquilo)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH((C1-C3)alquilo), -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> o tetrazolilo.
- 10 inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiester inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, aminoalquilo, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N<sub>3</sub>, SH, SCH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato y urea. Dos sustituyentes puede estar unidos conjuntamente para formar un anillo fusionado carbocíclico o heterocíclico de cinco-, seis- o siete- miembros que consiste de cero a tres heteroátomos, por ejemplo formando un metilendioxi o un etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar no-sustituido (*por ejemplo*, --CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), completamente sustituido (*por ejemplo*, --CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), monosustituido (*por ejemplo*, --CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F) o sustituido a cualquier nivel entre completamente sustituido y monosustituido (*por ejemplo*, --CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>). Donde los sustituyentes son citados sin ninguna calificación en relación a su sustitución, ambas formas, sustituida y no-sustituida, están abarcadas. Donde un sustituyente es calificado como “sustituido”, la forma sustituida está específicamente propuesta. Adicionalmente, diferentes grupos de sustituyentes opcionales de un grupo particular pueden ser definidos según se necesite; en estos casos, la sustitución opcional será según se defina, a menudo inmediatamente después de la frase, “opcionalmente sustituido con”. En una definición específica, los sustituyentes opcionales son escogidos de hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -N((C1-C3)alquilo)<sub>2</sub>, -NH((C1-C3)alquilo), -NHC(=O)((C1-C3)alquilo), -C(=O)OH, -C(=O)O((C1-C3)alquilo), -C(=O)(C1-C3)alquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C1-C3)alquilo, -C(=O)NH(cicloalquilo), -C(=O)N(C1-C3)alquilo)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>((C1-C3)alquilo), -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N((C1-C3)alquilo)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH((C1-C3)alquilo), -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> o tetrazolilo.
- 15 20 25
- 30 Como se usa en la presente, el término “sustituyente opcional” indica que el sustituyente correspondiente puede estar presente o puede estar ausente. En consecuencia, un compuesto que presenta 1, 2 o 3 sustituyentes opcionales puede estar o no estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

El término R o el término R', que aparece por sí mismo y sin una designación numérica, a no ser que se defina lo contrario, se refiere a un grupo seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo. Independientemente de si un grupo R tiene una designación numérica o no, cada grupo R, incluyendo R, R' y R<sup>p</sup> donde p=(1, 2, 3, . . . p), cada sustituyente y cada término, debería entenderse que es independiente de cada otro en términos de selección de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente o término (*por ejemplo*, arilo, heterociclo, R, etc.) aparece más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada ocurrencia es independiente de la definición en cualquier otra ocurrencia. Aquellos experimentados en el arte reconocerán además que ciertos grupos pueden estar unidos a la molécula de origen o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquiera de los extremos tal y como está escrito. Así, solo a modo de ejemplo, un grupo asimétrico tal como -C(=O)N(R)- puede estar unido al grupo de origen tanto en el carbono o como en el nitrógeno.

45 Existen centros asimétricos en los compuestos descritos en la presente. Estos centros están designados por el símbolo “R” o “S” dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas estereoquímicas isoméricas, incluyendo formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los d-isómeros y l-isómeros y mezclas de éstos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden ser preparados sintéticamente a partir de productos de partida disponibles comercialmente que contengan centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de su separación tal como por la conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método apropiado conocido en el arte. Los compuestos de partida de una estereoquímica determinada son o disponibles comercialmente o puede ser preparados y resueltos por técnicas conocidas en el arte. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas de éstos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los

isómeros tautoméricos están provistos en esta invención. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes aceptados farmacéuticamente tales como el agua, el etanol y parecidos. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no-solvatadas.

5

Como se usa en la presente, el término “ópticamente activo”, se refiere a la habilidad de un compuesto de girar el plano de luz polarizada. En el contexto de la invención, el término se refiere a mezclas de enantiómeros los cuales no son mezclas racémicas; es decir, no a una mezcla 50:50 de un (+) enantiómero y el correspondiente (-) enantiómero.

10

Como se usa en la presente, el término “aril o heteroarilciclopropilamina N-sustituída” (o, igualmente, “aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituída”), se refiere a un compuesto que presenta un núcleo de ciclopropilo 1,2 disustituído donde las posiciones 1 y 2 están sustituidas con un grupo amino sustituido y un grupo arilo o heteroarilo sustituido. Compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III) tal y como están descritos en la presente son ejemplos de aril- o heteroaril-ciclopropilaminas N-sustituídas.

15

Como se usa en la presente, el término “exceso enantiomérico” o “ee” o “porcentaje exceso enantiomérico” se refiere a la diferencia entre la fracción molar de un enantiómero específico (*es decir*, el enantiómero especificado) y la fracción molar del otro enantiómero en relación a la suma de las fracciones molares de ambos enantiómeros, expresados como porcentaje, y por eso describe la extensión del exceso de un enantiómero específico en relación al otro enantiómero. Si por ejemplo, un enantiómero específico es proporcionado en la ausencia del otro enantiómero, el exceso enantiomérico será del 100%, mientras que un racemato que comprende cantidades molares iguales de los dos enantiómeros tendrá un exceso enantiomérico del 0%. En consecuencia, el “exceso enantiomérico” o “ee” o “porcentaje de exceso enantiomérico” se define por la fórmula siguiente:

25

$$\frac{(\text{fracción molar del enantiómero especificado}) - (\text{fracción molar del otro enantiómero})}{(\text{fracción molar del enantiómero especificado}) + (\text{fracción molar del otro enantiómero})} * 100$$

Como se usa en la presente, el término “prevenir un incremento en un síntoma” se refiere tanto a no permitir que un síntoma se incremente o empeore, como también a reducir el ritmo de incremento del síntoma. Por ejemplo, un síntoma puede ser medido como la cantidad de un marcador de una enfermedad particular, es decir, una proteína (por ejemplo, un biomarcador de cáncer). En otro ejemplo, el síntoma puede ser el deterioro cognitivo. Prevenir un incremento, de acuerdo con la definición proporcionada aquí, significa que la cantidad de síntoma (por ejemplo, proteína o deterioro cognitivo) no se incrementa o que se reduce la velocidad a la que se incrementa.

30

Como se usa en la presente, el término “tratar una enfermedad o trastorno” se refiere a frenar o revertir el progreso de la enfermedad. El tratamiento de una enfermedad o trastorno incluye el tratamiento de un síntoma y/o reducir los síntomas de la enfermedad.

35

Como se usa en la presente, el término “prevenir una enfermedad o trastorno” se refiere al enlentecimiento de la enfermedad o del inicio de la enfermedad o de los síntomas de la misma. La prevención de una enfermedad o trastorno puede incluir detener el inicio de la enfermedad o síntomas de la misma. Como se usa en la presente, el término “forma de dosificación unitaria” se refiere a una unidad físicamente discreta, tal como una cápsula o comprimido apropiada como una dosificación unitaria para un paciente humano. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) que se ha descubierto o se cree que produce el perfil farmacocinético deseado que resulta en el efecto terapéutico deseado. La unidad de dosificación está compuesta por un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) en asociación con al menos un vehículo, sal o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

45

Como se usa en la presente, el término “sujeto” o “paciente” o “individuo”, tal como el sujeto necesitado de tratamiento o prevención, puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, un conejillo de indias, un hámster, una rata, un ratón), un murino (por ejemplo, un ratón), un canino (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato), un equino (por ejemplo, un caballo), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o un hominoide), un mono (por ejemplo, un tití, un babuino), un hominoide (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un humano. El significado de los términos “eucariota”, “animal”, “mamífero”, etc., es bien conocido en el oficio y puede por ejemplo ser deducido de Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). En el contexto de esta invención, se contempla en particular que los animales a ser tratados son económica, agronómica o científicamente importantes. Los organismos científicamente importantes incluyen pero no están limitados a, ratones,

55

- ratas y conejos. Organismos inferiores tales como, por ejemplo, moscas de la fruta como *Drosophila melagonaster* y nematodos como *Caenorhabditis elegans* pueden también ser utilizados en aproximaciones científicas. Ejemplos no limitantes de animales agrónomicamente importantes son ovejas, ganado y cerdos, mientras que, por ejemplo, los gatos y perros pueden ser considerados como animales económicamente importantes. Preferiblemente, el sujeto/paciente/individuo es un mamífero; más preferiblemente, el sujeto/paciente/individuo es un humano o un mamífero no-humano (tales como, por ejemplo, un conejillo de indias, un hámster, una rata, un ratón, un conejo, un perro, un gato, un caballo, un mono, un hominoide, un tití, un babuino, un gorila, un chimpancé, un orangután, un gibón, una oveja, ganado, o un cerdo); incluso más preferiblemente, el sujeto/paciente/individuo es un humano.
- 5
- 10 Como se usa en la presente, el término “dosis” o “dosificación” se refiere a la cantidad de ingrediente activo que un individuo toma o es administrado en una vez. Por ejemplo, una dosis de 40 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) se refiere a, en el caso de un régimen de dosificación de dos veces al día, una situación en donde el individuo toma 40 mg de un compuesto de Fórmula (I) dos veces al día, por ejemplo, 40 mg por la mañana y 40 mg por la noche. Los 40 mg de una dosis del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) pueden ser divididos en dos o más unidades de dosificación, por ejemplo, dos unidades de dosificación de 20 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) en forma de comprimido o dos unidades de dosificación de 20 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) en forma de cápsula.
- 15
- 20 Como se usa en la presente, “un profármaco farmacéuticamente aceptable” es un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- Como se usa en la presente, un “metabolito farmacéuticamente activo” se entiende como un producto farmacológicamente activo producido por metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo.
- 25 Metabolitos de un compuesto pueden ser identificados utilizando técnicas de rutina conocidas en el oficio y sus actividades determinadas utilizando pruebas tales como las descritas en la presente.
- Como se usa en la presente, una “sal farmacéuticamente aceptable” se entiende como una sal que mantiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es indeseable biológicamente o de cualquier otra manera. Un compuesto para uso en la invención puede poseer grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos o ambos, y en consecuencia reaccionar con cualquiera de una variedad de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales aceptables farmacéuticamente incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales como sales
- 30
- 35 incluyendo sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrofosfatos, dihidrofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxitiratos, glicolatos, tartratos, metansulfonatos, propansulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, o mandelatos.
- 40
- 45 Como se usa en la presente, un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a sustancias no API (API se refiere a Ingrediente Farmacéutico Activo) tales como disgregantes, aglutinantes, diluyentes y lubricantes usados en la formulación de productos farmacéuticos. Son generalmente seguros para la administración en humanos de acuerdo con los estándares gubernamentales establecidos, incluyendo aquellos promulgados por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América y la Agencia Médica Europea.
- Como es entendido por el experto en la materia, ciertas variables en la lista de sustituyentes son repetitivas (diferentes nombres para el mismo sustituyente), genéricas a otros términos en la lista y/o se solapan parcialmente en contenido con otros términos. En los compuestos de la invención, el experto en la materia reconoce que los sustituyentes pueden estar unidos al resto de la molécula vía un número de posiciones y las posiciones preferidas son como se ilustra en los Ejemplos.
- 50
- 55 Como se describió anteriormente en la presente, los compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) contienen átomos de carbono asimétricos y pueden existir por consiguiente en formas racémicas y ópticamente activas. Así, isómeros ópticos o enantiómeros, racematos, tautómeros y diastereómeros son también abarcados por los compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib). Los métodos de la presente invención incluyen el uso de todos estos isómeros y mezclas de

- los mismos. Métodos de separación de mezclas enantioméricas y diastereoméricas son bien conocidos para alguien experto en la materia y son además descritos en los ejemplos adjuntos. La presente invención abarca cualquier forma racémica u ópticamente activa de los compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), o cualquier mezcla de los mismos. En un aspecto, los compuestos de la invención tienen una configuración trans alrededor del anillo de
- 5 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 (I), (Ia) o (Ib) tienen la configuración trans. En un aspecto más preferido, los compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) son estereoisómeros (-) que tienen la configuración trans alrededor del anillo de ciclopropilo.
- 10 Típicamente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) pueden ser efectivos a una cantidad de desde aproximadamente 0.01 µg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg por día en base al peso corporal total. El ingrediente activo puede ser administrado en una vez o puede ser dividido en un número de dosis más pequeñas a ser administradas a intervalos de tiempo predeterminados. La unidad de dosificación apropiada para cada administración puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 2000 mg,
- 15 preferiblemente desde aproximadamente 5 µg hasta aproximadamente 1000 mg. Incluso más preferiblemente, la cantidad de ingrediente activo administrado es desde aproximadamente 5 µg hasta aproximadamente 100 mg por día. Estas dosis dependerán de los parámetros farmacocinéticos del compuesto particular y otras propiedades ADME así como de la eficacia del compuesto en el entorno de una enfermedad particular.
- 20 Se debe entender que los intervalos de dosificación establecidos arriba son solamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de esta invención. La cantidad terapéuticamente efectiva para cada compuesto activo puede variar en función de factores incluyendo, pero no limitado, a la actividad del compuesto usado, estabilidad del compuesto activo en el cuerpo del paciente, la gravedad de las enfermedades a ser aliviadas, el peso total del paciente tratado, la ruta de administración, la facilidad de absorción, distribución y excreción del compuesto activo por el cuerpo, la
- 25 edad y sensibilidad del paciente a ser tratado, y similares, como será evidente para la persona entendida en la materia. La cantidad de administración puede ser ajustada a medida que los diversos factores cambien con el paso del tiempo.
- Para la administración oral, los compuestos activos pueden ser incorporados a una formulación que incluye
- 30 excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, gelatina, celulosa, goma tragacanto), excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa), lubricantes (por ejemplo, estereato de magnesio, dióxido de silicio), agentes disgregantes (por ejemplo, alginato, Primogel y almidón de maíz) y agentes edulcorantes o aromatizantes (por ejemplo, glucosa, sacarosa, sacarina, salicilato de metilo y menta). La formulación puede ser administrada oralmente en forma de cápsulas de gelatina o comprimidos. Cápsulas y comprimidos pueden ser
- 35 preparados mediante cualquier técnica convencional. Las cápsulas y comprimidos pueden también ser recubiertos con varios recubrimientos bien conocidos para modificar los aromas, sabores, colores y formas de las cápsulas y comprimidos. Además, también se pueden incluir en cápsulas excipientes líquidos tales como ácidos grasos.
- Formulaciones orales apropiadas pueden también estar en forma de suspensión, jarabe, goma de mascar, oblea,
- 40 elixir y similares. Si se desea, agentes convencionales para modificar aromas, sabores, colores y formas de las formas especiales también pueden ser incluidos. Además, para la conveniente administración mediante sondas de alimentación enteral en pacientes incapaces de tragar, los compuestos activos pueden ser disueltos en un vehículo de aceite vegetal lipofílico aceptable tal como aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cártamo.
- 45 Los compuestos activos pueden también ser administrados parenteralmente en forma de solución o suspensión, o en forma liofilizada apta para la conversión a una solución o suspensión antes de su uso. En tales formulaciones se pueden usar diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agua estéril y tampón salino fisiológico. Otros disolventes convencionales, reguladores de pH, estabilizadores, agentes anti-bacterianos, surfactantes y antioxidantes pueden ser incluidos. Por ejemplo, componentes útiles incluyen cloruro de sodio,
- 50 acetatos, tampones citrato o fosfato, glicerina, dextrosa, aceites no volátiles, metil parabenos, polietilenglicol, propilenglicol, bisulfato de sodio, alcohol bencílico, ácido ascórbico y similares. Las formulaciones parenterales pueden ser almacenadas en cualquier recipiente convencional tales como viales y ampollas.
- Las rutas de administración tópica incluyen aplicaciones nasales, bucales, mucosales, rectales o vaginales. Para
- 55 administración tópica, los compuestos activos pueden ser formulados en lociones, cremas, pomadas, geles, polvos, pastas, espráis, suspensiones, gotas y aerosoles. Así, uno o más agentes espesantes, humectantes y agentes estabilizantes pueden ser incluidos en las formulaciones. Ejemplos de tales agentes incluyen, pero no están limitados a, polietilenglicol, sorbitol, goma xantana, petrolato, cera de abejas, o aceite mineral, lanolina, escualeno y

similares. Una forma especial de administración tópica es la administración mediante un parche transdérmico. Métodos para preparar parches transdérmicos se describen, por ejemplo, en Brown, *et al.* (1998) *Ann. Rev. Med.* 39:221-229 que es incorporada en la presente por referencia.

5 Los implantes subcutáneos para liberación sostenida de los compuestos activos pueden ser también una ruta de administración apropiada. Esto incluye procedimientos quirúrgicos para implantar un compuesto activo en cualquier formulación apropiada 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. Hidrogeles pueden ser usados como un excipiente para la liberación sostenida de los compuestos activos. Los hidrogeles son bien conocidos en el oficio. Son fabricados  
10 comúnmente mediante entrelazado de polímeros biocompatibles de alto peso molecular formando una red, que se hincha en agua para formar un material semejante a un gel. Preferiblemente, los hidrogeles son biodegradables o bioabsorbibles. Para los propósitos de esta invención, pueden ser útiles los hidrogeles elaborados a partir de polietilenglicol, colágeno o poli(ácido glicólico-co-L-láctico). Véase, por ejemplo, Phillips *et al.*, (1984) *J. Pharmaceut Sci*, 73:1718-1720.

15 Los compuestos activos pueden estar también conjugados a un polímero de alto peso molecular no peptídico no inmunogénico soluble en agua para formar un conjugado de polímero. Por ejemplo, un compuesto activo se une covalentemente a polietilenglicol para formar un conjugado. Comúnmente, dicho conjugado presenta una solubilidad y estabilidad mejorada, y toxicidad e inmunogenicidad reducidas. Así, cuando es administrado a un  
20 paciente, el compuesto activo en el conjugado puede tener una vida media más larga en el cuerpo y presentar una mejor eficacia. Véase en general, Burnham (1994) *Am. J. Hosp. Pharm* 15:210-218. Las proteínas PEG-iladas se están utilizando actualmente en terapias de reemplazo de proteína y para otros usos terapéuticos. Por ejemplo, el interferón PEG-ilado (PEG-INTRON A®) se está utilizando clínicamente para tratar Hepatitis B. La adenosina desaminasa PEG-ilada (ADAGEN®) se está usando para tratar la enfermedad de inmunodeficiencia combinada  
25 severa (SCIDS), la L-asparaginasa PEG-ilada (ONCAPSPAR®) está siendo utilizada para tratar leucemia linfoblástica aguda (ALL). Es preferido que el enlace covalente entre el polímero y el compuesto activo y/o el polímero mismo sea degradable hidrolíticamente bajo condiciones fisiológicas. Tales conjugados conocidos como "profármacos" pueden liberar fácilmente el compuesto activo en el interior del cuerpo. La liberación controlada de un compuesto activo puede también ser conseguida incorporando el ingrediente activo a microcápsulas, nanocápsulas  
30 o hidrogeles normalmente conocidos en el oficio. Otros profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de amino ácidos, ésteres fosfato, sales metálicas y ésteres sulfonato.

35 Los liposomas también pueden ser usados como excipientes para los compuestos activos de la presente invención. Los liposomas son micelas compuestas de varios lípidos tales como colesterol, fosfolípidos, ácidos grasos y derivados de los mismos. Varios lípidos modificados pueden ser también utilizados. Los liposomas pueden reducir la toxicidad de los compuestos activos e incrementar su estabilidad. Métodos para preparar suspensiones liposomales que contienen ingredientes activos en las mismas son conocidos en el oficio. Véase, por ejemplo Patente  
40 Estadounidense 4,522,811; Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976).

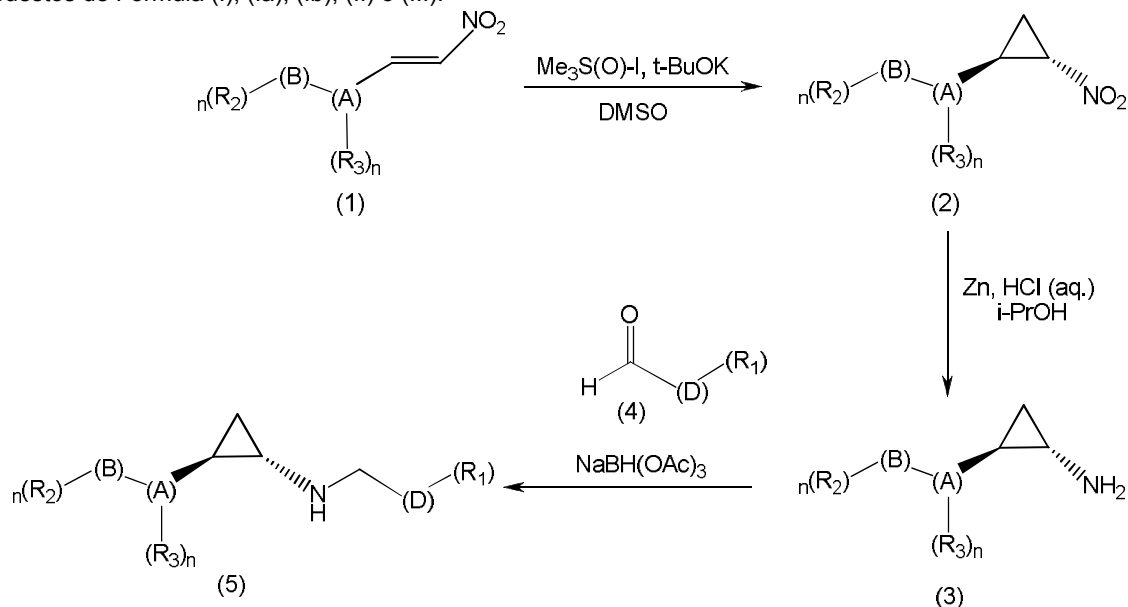
Los compuestos activos pueden también ser administrados en combinación con otro agente activo que trata sinérgicamente o previene los mismos síntomas o es efectivo para otra enfermedad o síntoma en el paciente  
45 tratado, en tanto que el otro agente activo no interfiera con o afecte adversamente los efectos de los compuestos activos de esta invención. Tales otros agentes activos incluyen pero no están limitados a agentes antiinflamatorios, agentes antivirales, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antitrombóticos, fármacos cardiovasculares, agentes que disminuyen el colesterol, fármacos anticáncer, fármacos para la hipertensión y similares

50 Ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden ser usados en combinación con los compuestos y métodos de la presente invención incluyen, en general, y como sea apropiado, agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de respuesta biológica e inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyético. Ejemplos de clases de antineoplásicos  
55 incluyen las antraciclinas, fármacos vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleósidos citotóxicos, epotilonas, discodermolidas, pteridinas, diinenos y podofilotoxinas. Miembros particularmente útiles de estas clases incluyen, por ejemplo, carminomicina, daunorubicina, 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, melfalana, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, paclitaxel y similares. Otros agentes antineoplásicos útiles incluyen estramustina, carboplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosfamida, melfalan, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecan, ara-C, bicalutamida, 5 flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas.

#### Descripción de la Ruta Sintética General

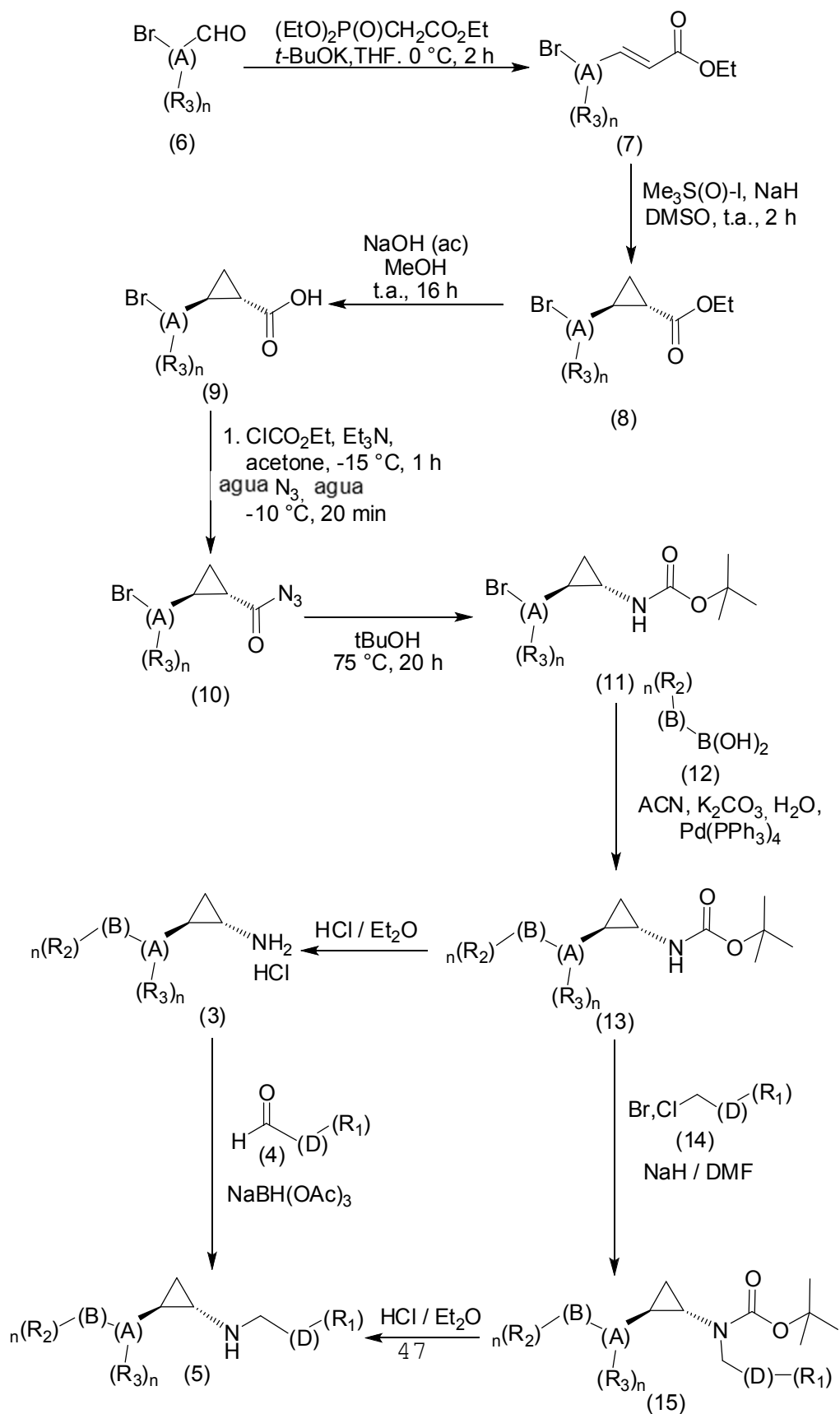
Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) pueden ser sintetizados de acuerdo con o en analogía a las rutas generales descritas en los Esquemas 1, 2 y 3. Otras rutas conocidas por los entendidos en la materia con conocimientos ordinarios, así como otros reactivos e intermedios, pueden ser también utilizados para llegar a los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III).



#### 15 ESQUEMA 1: DMSO (Dimetilsulfóxido)

Nitroestirenos de fórmula (1) disponibles comercialmente, han sido sometidos a una reacción de ciclopropanación utilizando yoduro de trimetilsulfoxonio y tert-butóxido de potasio. El grupo nitro de los derivados trans nitrociclopropilo resultantes de la fórmula (2) (siendo la mezcla trans ((1S, 2R), (1R, 2S)) aunque se puede usar los diastereómeros individuales correspondientes a (1S, 2R) y (1R, 2S)) ha sido luego reducido utilizando zinc en ácido clorhídrico para proporcionar los derivados de ciclopropilamino de fórmula (3). La posterior alquilación reductiva con aldehídos disponibles comercialmente de fórmula (4), utilizando triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor, conduce a la formación de los derivados ciclopropilamino de fórmula (5) que son objeto de la presente invención.

25



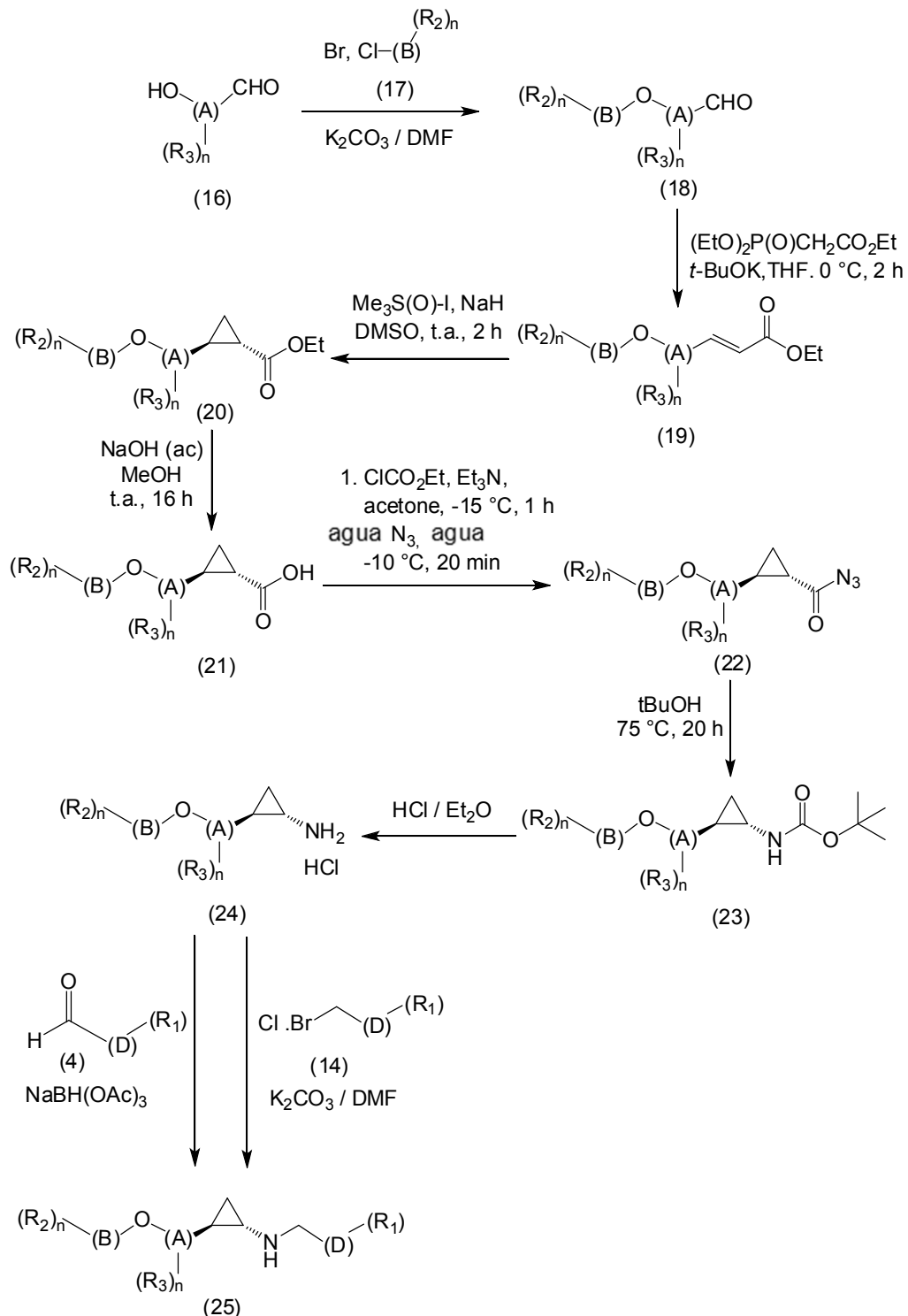
**ESQUEMA 2:** ACN (acetonitrilo), DMSO (Dimetilsulfóxido), THF (Tetrahidrofurano).

Los aldehídos disponibles comercialmente de fórmula (6) fueron sujetos a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons utilizando fosfonoacetato de trietilo y tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano a 0°C para proporcionar  
5 los derivados de acrilato de etilo de fórmula (7), los cuales son sujetos a ciclopropanación, utilizando yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro sódico en dimetilsulfóxido como disolvente, conduciendo a derivados de (trans)-etil ciclopropanocarboxilato de fórmula (8) (siendo la mezcla trans ((1S, 2R), (1R, 2S)) aunque se pueden usar los diastereómeros individuales correspondientes a (1S, 2R) y (1R, 2S)). La hidrólisis a los correspondientes derivados de ácido (trans)-ciclopropanocarboxílico de fórmula (9) fue realizada utilizando NaOH en MeOH. La reacción,  
10 primero con clorformato de etilo y trietilamina en acetona y después con azida sódica en agua, conduce a la formación de los derivados (trans)-ciclopropanocarbonil azida de fórmula (10). La reacción con tert-butanol resulta en la formación de los derivados tert-butil (trans)-ciclopropilcarbamato de fórmula (11). La reacción con derivados de ácidos o ésteres borónicos disponibles comercialmente de fórmula (12), utilizando acetonitrilo y agua como disolvente, carbonato potásico como base y Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) como catalizador, conduce a la  
15 formación de los derivados tert-butil (trans)-ciclopropilcarbamato de fórmula (13).

La desprotección del -grupo Boc, utilizando HCl 2M en éter etílico utilizando éter etílico como disolvente, conduce a la formación de la correspondiente sal clorhidrato de los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (9). La alquilación reductiva con aldehídos disponibles comercialmente de fórmula (4), utilizando triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor, conduce a la formación de los derivados ciclopropilamino de fórmula (5) que son objeto  
20 de la presente invención.

La alquilación de los derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de tert-butilo de fórmula (13) con haluros de alquilo disponibles comercialmente de fórmula (14), utilizando hidruro sódico como base y DMF como disolvente, conduce a  
25 la formación de los derivados (trans)-ciclopropilcarbamato de tert-butilo de fórmula (15). La desprotección del grupo Boc, utilizando HCl 2M en éter etílico utilizando éter etílico como disolvente, resulta en la formación de la correspondiente sal clorhidrato de los derivados (trans)-ciclopropanamina de fórmula (5), que son objeto de la presente invención como se definió anteriormente.





**ESQUEMA 3:** DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (Dimetilsulfóxido), THF (Tetrahidrofurano).

La alquilación de aldehídos disponibles comercialmente de fórmula (16) utilizando haluros de alquilo de fórmula (17) 5 disponibles comercialmente, carbonato potásico en N,N-dimetilformamida conduce a la formación de los derivados

aldehído de fórmula (18). Una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, utilizando fosfonoacetato de trietilo y tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano a 0°C, resulta en los derivados de acrilato de etilo de fórmula (19), los cuales son sujetos a ciclopropanación, utilizando yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro sódico en dimetilsulfóxido como disolvente, conduciendo a los derivados (trans)-etil ciclopropanocarboxilato de fórmula (20). Hidrólisis a los derivados correspondientes de ácido (trans)-ciclopropanocarboxílico de fórmula (21) se realizó utilizando NaOH en MeOH. La reacción, primero con cloroformato de etilo y trietilamina en acetona y después con azida sódica en agua, conduce a la formación de los derivados azida de (trans)-ciclopropanocarbonilo de fórmula (22). La reacción con tert-butanol resulta en la formación de los derivados (trans)-ciclopropilcarbamato de tert-butilo de fórmula (23). La desprotección del grupo Boc, utilizando HCl 2M en éter etílico utilizando éter etílico como disolvente, resulta en la formación de la correspondiente sal clorhidrato de los derivados (trans)-ciclopropanamina de fórmula (24).

La alquilación reductiva con aldehídos de fórmula (4) disponibles comercialmente, utilizando triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor, conduce a la formación de los derivados (trans)-ciclopropilamino de fórmula (25) los cuales son también objeto de la presente invención.

Alternativamente, la alquilación de los derivados (trans)-ciclopropanamina de fórmula (24) con haluros de alquilo de fórmula (14) disponibles comercialmente, utilizando carbonato potásico como base y N,N-dimetilformamida como disolvente, también conduce a la formación de los derivados (trans)-ciclopropilamino de fórmula (25), los cuales son objeto de la presente invención como se definió anteriormente.

Como es conocido por aquellos experimentados en la materia, los derivados (trans)-ciclopropilamino de fórmula (5) y (25) pueden también ser obtenidos a partir de los derivados (trans)-ciclopropanamina de fórmula (3) y (24), respectivamente, por reacciones bien conocidas (es decir, ciclación).

Los compuestos ópticamente puros o enriquecidos enantioméricamente pueden ser aislados en varias etapas del procedimiento sintético y pueden ser usados en pasos sucesivos.

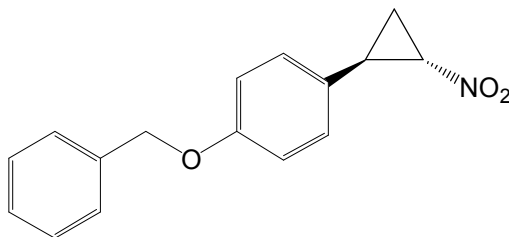
### Ejemplos

El programa utilizado para generar los nombres correspondientes a las estructuras en los Ejemplos de compuestos a continuación fue ChemBioDraw Ultra 11.0.1. Este programa nombró las moléculas como la configuración (1S,2R) debido a la configuración de la estructura de entrada y el término "trans" ha sido utilizado en lugar del término (1S,2R) especificado por el programa. Las estructuras representadas a continuación para los Ejemplos de compuestos a continuación, son mostradas como si tuvieran una configuración estereoquímica particular alrededor de los átomos de carbono del ciclopropilo del núcleo de fenilciclopropilamina (1S, 2R). A menos que se indique lo contrario, los compuestos sintetizados en los Ejemplos son mezclas que tienen ambas configuraciones (1R, 2S) y (1S, 2R), es decir, que son "trans" con respecto a los sustituyentes en el sistema de anillo de ciclopropilo. Esto es debido al hecho que los derivados ciclopropilo utilizan productos de partida "trans". Se contempla que se pueda utilizar un producto de partida de configuración cis o bien los diastereómeros individuales pueden ser usados como producto de partida, todos los cuales son o comercial o sintéticamente disponibles. Así, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III), incluyendo aquellos de los ejemplos, que tienen configuración estereoquímica específica alrededor del anillo de ciclopropilo *por ejemplo*, trans ((1R, 2S) y (1S, 2R)) y cis ((1R, 2R) y (1S, 2S)). Una configuración estereoquímica preferida alrededor del anillo de ciclopropilo es trans.

Los compuestos de los ejemplos también pueden ser sintetizados o suministrados en forma de sal. La persona entendida en la materia conoce y es capaz de preparar sales y/o transformar sales de los compuestos de la invención, *por ejemplo*, compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) y aquellos de los Ejemplos. En algunos casos, los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) y los Ejemplos pueden ser más estables en forma de sal comparados con la base libre.

En referencia a los esquemas sintéticos descritos en la presente, los siguientes intermedios (e intermedios análogos o derivados de los mismos) pueden ser obtenidos utilizando los siguientes procedimientos.

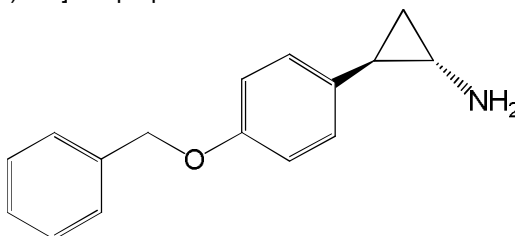
Intermedio A: 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno



Yoduro de trimetilsulfoxonio (0.62 g, 2.82 mmol) fue añadido en porciones a una solución de *t*-BuOK (0.32 g, 2.82 mmol) en DMSO anhidro (5 mL). Después de 10 min, una solución de 1-(benziloxi)-4-[(E)-2-nitrovinil]benzeno (0.60 g, 2.35 mmol) en DMSO (5 mL) fue transferida via canula y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción fue vertida sobre agua (10 mL) y extraída con Et<sub>2</sub>O (3x10 mL); las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera (2x15 mL), secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y filtradas. Después de evaporar el disolvente, el aceite naranja residual fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice (5% EtOAc/hexano) proporcionando 0.16 g de 1-(benziloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benzeno [R<sub>f</sub> = 0.5 (20% EtOAc/hexano), sólido blanco, 26% rendimiento].

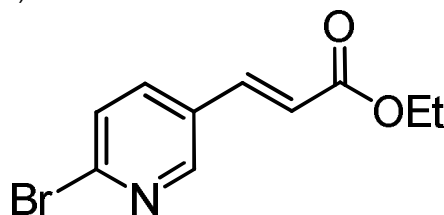
10

Intermedio B: Trans-2-[4-(benziloxi)fenil]ciclopropanamina



Zn en polvo (1.97 g, 30 mol) fue añadido en pequeñas porciones, durante un período de 30 min, a una solución vigorosamente agitada de 1-(benziloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benzeno (Intermedio A, 0.81 g, 3.0 mmol) en *i*-PrOH (25 mL) y HCl (11 mL de solución acuosa 2.7 N, 30 mmol). Después de 17 h la mezcla fue filtrada a través de un pad de celite que fue lavado con 10 mL de metanol. El filtrado fue concentrado y 10 mL de agua fueron añadidos, lavando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL). Las fases orgánicas fueron secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y filtradas. Después de evaporar el disolvente, el producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando 0.50 g de (trans)-2-[4-(benziloxi)fenil]ciclopropanamina [R<sub>f</sub> = 0.2 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sólido blanco, 70% rendimiento]. <sup>1</sup>H-NMR (MeOH, 260 Mhz, δ): 7.45-7.27 (m, 5H, ArH); 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH); 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH); 5.03 (s, 2H, 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>).

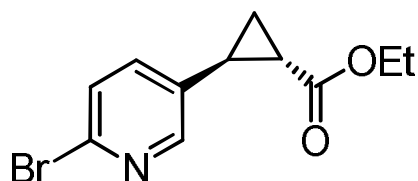
25 Intermedio C: (E)-3-(6-bromopiridin-3-il)acrilato de etilo



Fosfoacetato de trietilo (26.6g, 118.8 mmol) fue añadido lentamente, gota a gota, a una mezcla de Tert-butoxido potásico (14.5g, 129.6 mmol) en THF anhidro (200 mL) a -5 °C, agitado durante 20 min y luego una solución de 6-bromopiridina-3-carboxaldehído (20 g, 108 mmol) en THF anhidro (100 mL) fue añadida lentamente, gota a gota, a -5 °C y agitada durante 30 min. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (350 mL) y extraída con EtOAc (2 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 mL), agua (250 mL) y salmuera (250 mL) y secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados para proporcionar (E)-3-(6-bromopiridin-3-il)acrilato de etilo (20 g, 72.9 %) como un líquido de color marrón. Éste es usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

35

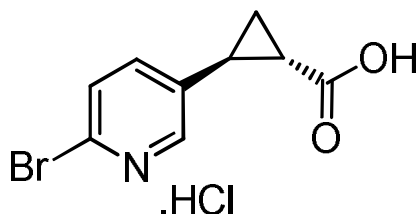
Intermedio D: (Trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo



5

Yoduro de trimetil sulfoxonio (20.8g, 94.7 mmol) fue añadido en pequeñas porciones a una suspensión de hidruro sódico (4g, 170.6 mmol) en DMSO anhidro (400 mL) a TA., agitado durante 1 h hasta que una solución clara fue obtenida. Una solución de (E)-3-(6-bromopiridin-3-il)acrilato de etilo (Intermedio C, 20 g, 78.7 mmol) en DMSO anhidro (20 mL) fue añadida y agitada durante 4 h. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (700 mL), extraída con EtOAc (2 x 350 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (250 mL), salmuera (250 mL) y secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados para proporcionar (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (10g, 47 %) como un líquido marrón.

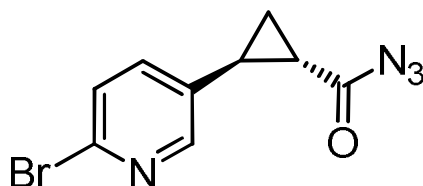
15 Intermedio E: Hidrocloruro del ácido (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico



Una solución de NaOH 4N (60 mL) fue añadida a una solución de (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (Intermedio D, 10 g, 37.1 mmol) en metanol (100 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a TA durante 4 h. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado y el residuo fue diluido con hielo y agua (250 mL) y acidificado con una solución 4 N HCl, la fase acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 350 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (250 mL), salmuera (250 mL) y secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados para proporcionar el hidrocloruro del ácido (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (5g, 55.8 %) como un sólido de color marrón claro.

25

Intermedio F: Azida de (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarbonilo

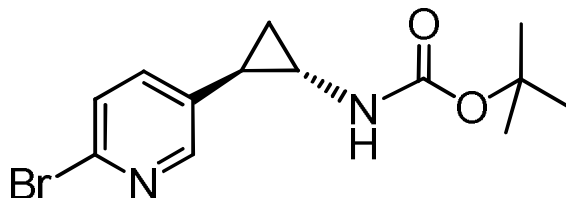


30

Cloroformato de etilo (5.8 mL, 62 mmol) fue añadido a una solución del hidrocloruro del ácido (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (Intermedio E, 5 g, 20.7 mmol) y Et<sub>3</sub>N (14,2 mL, 103.7 mmol) en acetona (100 mL) a -5 °C, luego la mezcla de reacción fue agitada a -5 °C durante 1 h, y luego una solución de NaN<sub>3</sub> (2.7g, 41.4 mmol) en agua (10 mL) fue añadida y agitada durante 30 mins a TA. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado al vacío. El residuo crudo fue disuelto en acetato de etilo (200 mL), lavado con agua (80 mL), salmuera (80 mL), secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrado y evaporado para proporcionar la azida de (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarbonilo (2.5 g, 45.5 %) como un líquido pegajoso de color marrón.

35

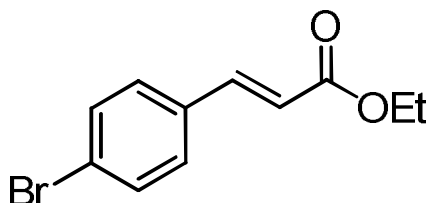
Intermedio G: (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato de tert-butilo



- 5 Una solución de azida de (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarbonilo (Intermedio F, 2.5 g, 9.36 mmol) en *tert*-butanol (80 mL) fue calentada a 90 °C durante 16 h. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado al vacío y el residuo fue disuelto en agua (100 mL) y extraído con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados. El residuo crudo fue purificado por cromatografía flash en columna (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con EtOAc: Hexano (2: 8) para
- 10 proporcionar (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato de tert-butilo (1.1g, 37.5 %) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) □ (ppm): 1.16 (q, 1H), 1.23 (quin, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.01 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 4.88 (br, 1H), 7.36 (s, 2H), 8.20 (s, 1H).

Intermedio H: (E)-3-(4-bromofenil)acrilato de etilo

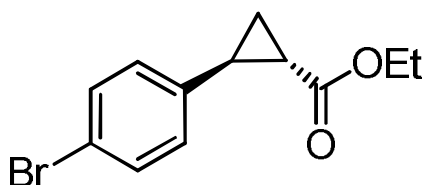
15



- Una solución de fosfonato de trietilo (13.1 g, 0.0589 mol) fue añadida lentamente (gota a gota) a una solución de Tert-butoxido potásico (6.59 g, 0.0589 mol), en THF anhidro (150 mL) a -5 °C, agitado durante 30-45 mins a la
- 20 misma temperatura, luego una solución de 4-Bromo benzaldehído (10 g, 0.054 mol), en THF anhidro (50 mL) fue añadida lentamente gota a gota a -5 °C durante un período de 15 mins, la mezcla de reacción fue agitada durante 30 mins a la misma temperatura. Una vez finalizada la reacción por CCF, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (300 mL), extraída con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 mL), agua (200 mL), salmuera (200 mL) y secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados
- 25 y evaporados para proporcionar el crudo (E)-3-(4-bromofenil)acrilato de etilo (10 g, 72 %) como un líquido verde pálido. Éste es usado en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Intermedio I: (Trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo

30

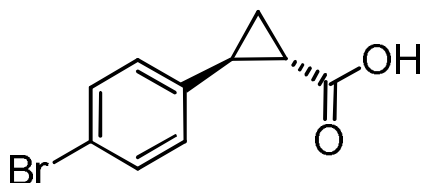


- Yoduro de trimetil sulfoxonio (5.19 g, 0.0236 mol) fue añadido lentamente en pequeñas porciones durante un período de 20 min. a una suspensión de hidruro sódico (0.44 g, 0.0236 mol) en DMSO anhidro (80 mL) a TA, agitado durante 1 h, hasta la formación de una solución clara. Luego, una solución de (E)-3-(4-bromofenil)acrilato de etilo
- 35 (Intermedio H, 5 g, 0.01968), en DMSO anhidro (20 mL) fue añadida lentamente gota a gota, agitando a TA durante 30 mins. Una vez finalizada la reacción, comprobada por CCF, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (200 mL), extraída con EtOAc (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con hielo y agua (2 x 150 mL), salmuera (150 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados para proporcionar (trans)-2-(4-

bromofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (4 g, 75.9 %) como un líquido verde. Éste fue llevado al paso siguiente sin purificación adicional.

Intermedio J: Ácido (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

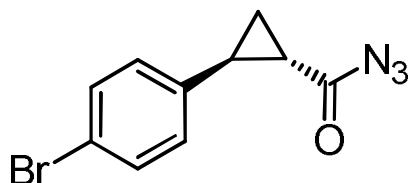
5



NaOH 4N (20 mL) fue añadida a una solución de (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (Intermedio I, 4 g, 0.0149 mol), en Metanol (40 mL) y agitado a TA durante 2 h. Una vez finalizada la reacción, comprobada por CCF, el disolvente fue evaporado y el residuo fue diluido con agua (50 mL), acidificado con solución de HCl 4 N, el sólido formado fue filtrado y secado para proporcionar ácido (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (2.59 g, 72 %), como un sólido blanco.

Intermedio K: Azida de (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonilo

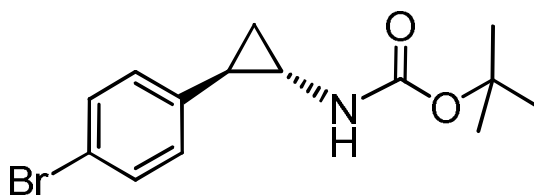
15



Cloroformato de etilo (1.9 mL) fue añadido a una solución de ácido (*trans*)-2-(4-bromofenil) ciclopropanocarboxílico (Intermedio J, 4 g, 0.0165 mol) y Et<sub>3</sub>N (2.51 mL, 0.0199 mol) en acetona (60 mL) a -20 °C, agitado a la misma temperatura durante 1 h, luego una solución de NaN<sub>3</sub> (1.3 g, 0.0199 mol) en agua (5 mL), fue añadida y agitada durante 30 mins a TA. Una vez finalizada la reacción, comprobada por CCF, el disolvente fue evaporado y el residuo crudo fue disuelto en acetato de etilo (100 mL), lavado con agua (40 mL), fue secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrado y evaporado para proporcionar la azida de (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonilo (4 g). El residuo crudo fue llevado al paso siguiente sin purificación adicional.

25

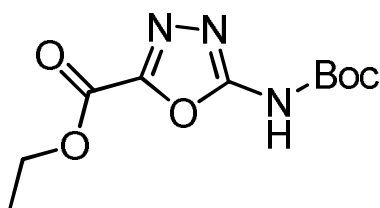
Intermedio L: (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de tert-butilo



Una solución de la azida de (*trans*)-2-(4-bromofenil) ciclopropanocarbonilo (Intermedio K, 4 g) en tert-Butanol (40 mL) fue calentada a 90 °C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, comprobada por CCF, el disolvente fue evaporado, el residuo fue vertido en agua (50 mL), extraído con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50 mL), salmuera (50 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con EtOAc: Éter de petróleo (2: 98), para proporcionar el (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de tert-butilo (2.5 g, 48 % en conjunto de los 2 pasos) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ (ppm): 1.07-1.19 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); 2.05-1.94 (m, 1H); 2.72-2.62 (m, 1H); 4.85 (br, 1H); 7.09-6.96 (m, 2H); 7.44-7.33 (m, 2H).

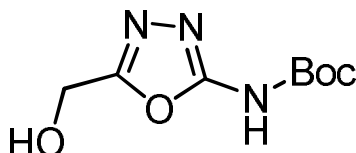
Intermedio M: 5-((tert-butoxicarbonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo

40



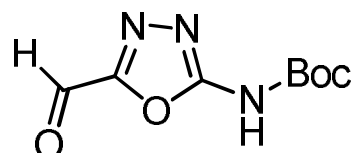
Hidruro sódico (280 mg, 0.007 mol) en DMF (10 mL) fue añadido a una suspensión de 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (1 g, 0.006 mol) en DMF (2 mL) a 0 °C, agitada durante 10 mins, luego dicarbonato de Di tert-butilo (1.65 g, 0.0076 mol) fue añadido y agitado a TA durante 16 h. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (25 mL) y extraída con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua fría (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) utilizando EtOAc: Éter de petróleo (1:3) como eluyente para proporcionar el 5-((tert-butoxicarbonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (900 mg, 56.2 %) como un sólido blanco.

Intermedio N: (5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo



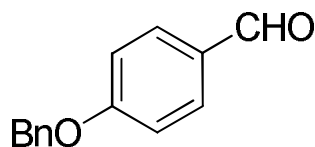
NaBH<sub>4</sub> (330 mg, 0.0087 mol) fue añadido a una solución de 5-((tert-butoxicarbonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio M, 900 mg, 0.0035 mol) en THF (18 mL) a 0 °C y agitado a TA durante 16 h. Una vez finalizado, el disolvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en agua (15 mL) y extraído con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua (20 mL), salmuera (20 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) utilizando EtOAc: Éter de petróleo (8: 2) como eluyente para proporcionar el (5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il) carbamato de tert-butilo (450 mg, 54.2 %) como un sólido blanco.

Intermedio O: (5-formil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo



MnO<sub>2</sub> (500 mg) fue añadido a una solución de (5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il) carbamato de tert-butilo (Intermedio N, 450 mg, 0.0021 mol) en THF (9 mL) a TA y agitado durante 16 h. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de un pad de celite y el filtrado fue evaporado para proporcionar el crudo (5-formil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo (250 mg). El residuo crudo fue llevado al paso siguiente sin purificación adicional.

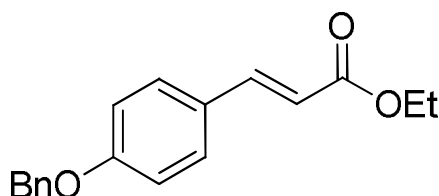
Intermedio P: 4-(benciloxi)benzaldehído



Carbonato potásico (678 g, 4.91 mol) fue añadido a una solución de 4-hidroxibenzaldehído (200 g, 1.63 mol) en DMF (2 L) seguido de la adición de bromuro de bencilo (214 mL, 1.80 mol) a 0 ° C y agitado durante 18 h a TA. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (3 L), el sólido filtrado y secado para proporcionar 4-(benciloxi)benzaldehído (230 g, 66 %).

5

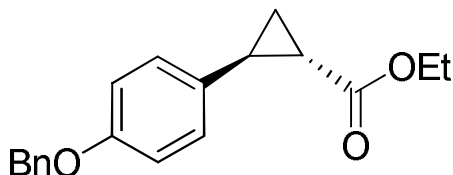
Intermedio Q: (E)-3-(4-(benciloxi)fenil)acrilato de etilo



10 Fosfonoacetato de trietilo (259 mL, 1.3 mol) fue añadido lentamente, gota a gota, a una solución de Tert-butóxido potásico (145 g, 1.29 mol) en THF anhidro (2 L) a -5 ° C y agitado durante 30-45 mins. Luego, una solución de 4-(benciloxi)benzaldehído (Intermedio P, 230 g, 1.08 mol) en THF anhidro (1.5 L) fue añadida lentamente, gota a gota, a -10 ° C durante un período de 15 mins y agitada durante 30 mins. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (1 L) y extraída con EtOAc (2 x 1.5 L). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados  
15 con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 L), agua (1 L), salmuera (1 L), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados para proporcionar el crudo (E)-3-(4-(benciloxi)fenil)acrilato de etilo (290 g, 95 %). El residuo crudo fue llevado al paso siguiente sin purificación adicional.

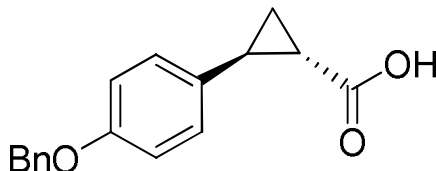
Intermedio R: (Trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo

20



Yoduro de trimetil sulfoxonio (224 g, 1.02 mol) fue añadido en porciones a una suspensión de NaH (40.8 g, 1.02 mol) en DMSO anhidro (2 L) a TA durante un período de 20 min y agitado durante 1 h hasta la formación de una solución  
25 clara. Una solución de (E)-3-(4-(benciloxi)fenil)acrilato de etilo (Intermedio Q, 240 g, 0.85 mol) en DMSO anhidro (2 L) fue añadida gota a gota y agitada a TA durante 30 mins. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (2 L), extraída con EtOAc (2 x 1 L). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con hielo y agua (1 L), salmuera (1 L), secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtradas y evaporadas para proporcionar (Trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (142 g, 58.6 %) como un sólido blanco roto. El residuo crudo fue  
30 llevado al paso siguiente sin purificación adicional.

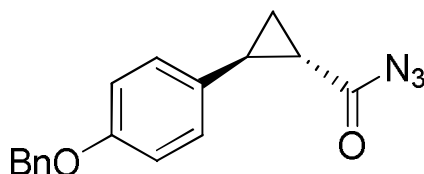
Intermedio S: Ácido (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxílico



35 Una solución de NaOH 4N (4 L) fue añadida a una solución de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (Intermedio R, 250 g, 0.844 mol) en Metanol (1.2 L) a 0 ° C y agitada a TA durante 4 h. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado, el residuo fue diluído con agua (1 L), acidificado con solución HCl 4 N, extraída con EtOAc (2 x 2 L). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (1 L), salmuera (1 L), secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtradas y evaporadas para proporcionar el ácido (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (190 g, 84 %) como un sólido blanco-roto. El crudo fue llevado al paso  
40 siguiente sin purificación adicional.



Intermedio T: Azida de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarbonilo

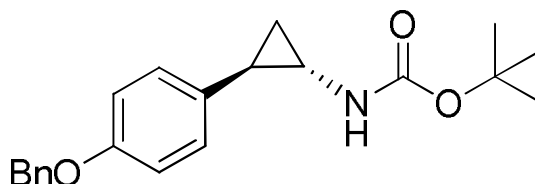


5

Cloroformato de etilo (143 mL, 1.48 mol) fue añadido a una solución del ácido (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (Intermedio S, 190 g, 0.70 mol), Trietil amina (229 mL, 1.63 mol) en acetona (2.8 L) a -20 °C y agitada durante 1 h, luego una solución de NaN<sub>3</sub> (138 g, 2.1 mol) en agua (200 mL) fue añadida y agitada a TA durante 30 mins. Una vez finalizado, el disolvente fue evaporado, el residuo fue disuelto en EtOAc (2 L), lavado con agua (2 L), salmuera (1 L), fue secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrado y evaporado para proporcionar la azida de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarbonilo (178 g, 85.9 %).

10

Intermedio U: ((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo

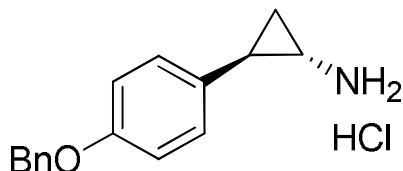


15

Una solución de la azida de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarbonilo (Intermedio T, 178 g, 0.64 mol) en *tert*-butanol (2.6 L) fue calentada a 90 °C durante 16 h. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado y el residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna utilizando (SiO<sub>2</sub>) EtOAc: Éter Pet (4: 96) para proporcionar el ((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo (78 g, 37.8 %) como un sólido blanco-roto.

20

Intermedio V: Hidrocloruro de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina

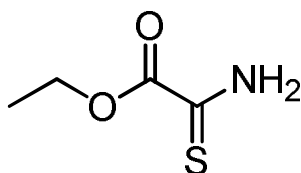


25

HCl en Dioxano (390 ml) fue añadido a una solución de ((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo (Intermedio U, 78 g, 0.23 mol) en 1,4-dioxano (780 mL) a 0 °C y agitado a TA durante 12 h. Una vez finalizado, el disolvente fue evaporado y el residuo fue triturado con éter etílico (1 L) seguido de hexano (1 L) para proporcionar el hidrocloruro de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (55 g, 87 %) como un sólido blanco-roto.

30

Intermedio W: 2-amino-2-tioacetato de etilo

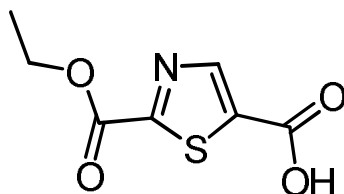


35

P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (28.5 g, 128 mmol) fue añadido en porciones a una solución de 2-amino-2-oxoacetato de etilo (30 g, 25.6 mmol) en piridina (300 mL) durante un período de 30 mins, y agitado a 90°C durante 3 h. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado, el residuo fue diluido con agua (300 mL) y extraído con EtOAc (2 x 300 mL). Los extractos

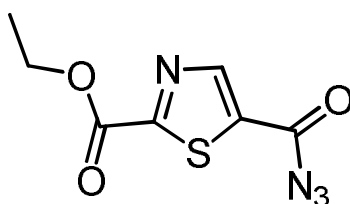
combinados fueron lavados con agua (2 x 200 mL), salmuera (200 mL) y secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con EtOAc:Hexano (1:9) para proporcionar 2-amino-2-tioacetato de etilo (18 g, 52.9 %) como un sólido blanco.

5 Intermedio X: Ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-5-carboxílico



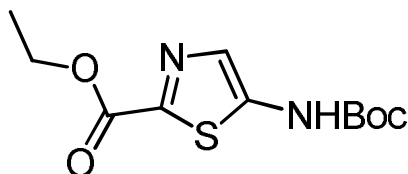
10 Ácido bromopirúvico (22.7 g, 135.33 mmol) fue añadido a una solución de 2-amino-2-tioacetato de etilo (Intermedio W, 18 g, 135.3 mmol) en dioxano (200 mL) y llevado a reflujo durante 5 h. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue vertida en agua (200 mL), el residuo fue basificado con NaHCO<sub>3</sub> sat y extraído con EtOAc (2 x 250 mL). La fase acuosa fue acidificada con 2N HCl y extraída con EtOAc (2 x 250 mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua (250 mL), salmuera (250 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados para proporcionar el ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-5-carboxílico (13 g crudo). El crudo fue llevado al paso siguiente sin  
15 purificación adicional.

Intermedio Y: 5-(azidocarbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo



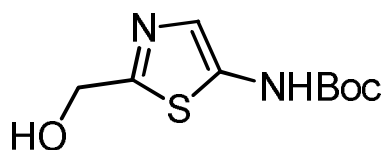
20 Cloroformato de etilo (9.8 g, 83.6 mmol) fue añadido a una solución del ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-5-carboxílico (Intermedio X, 13 g, 64.67 mmol), TEA (9.79 g, 97.01 mmol) en acetona (130 mL) a -20 ° C, agitado durante 1 h, luego una solución de NaN<sub>3</sub> (5.4 g, 83.6 mmol) en agua (15 mL) fue añadida y agitada a TA durante 30 mins. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado, el residuo crudo fue diluido con agua (150 mL) y extraído con EtOAc (2 x  
25 150 mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua (100 mL), salmuera (100 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados para proporcionar 5-(azidocarbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo (11 g crudo) como un líquido marrón. El residuo crudo fue llevado al paso siguiente sin purificación adicional.

30 Intermedio Z: 5-((tert-butoxicarbonil)amino)tiazol-2-carboxilato de etilo



Una solución de 5-(azidocarbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio Y, 11 g, 48.6 mmol) en *tert*-butanol (150 mL) fue llevada a reflujo a 90 °C durante 16 h. Una vez finalizado, el disolvente fue evaporado. El residuo crudo fue  
35 purificado por cromatografía en columna utilizando (SiO<sub>2</sub>), eluyendo con EtOAc: Éter de petróleo (2:98) para proporcionar 5-((tert-butoxicarbonil)amino)tiazol-2-carboxilato de etilo (4 g, 30.23 %) como un sólido blanco.

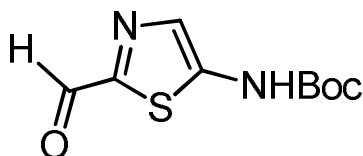
Intermedio AA: (2-(hidroximetil)tiazol-5-il)carbamato de tert-butilo



NaBH<sub>4</sub> (1.1 g, 29.2 mmol) fue añadido en porciones a una solución de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)thiazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio Z, 4 g, 14.6 mmol) en MeOH (40 mL) a 0 ° C durante un período de 30 mins y agitado a TA durante 16 h. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado, el residuo sólido fue disuelto en hielo y agua (50 mL) y extraído con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua (50 mL), salmuera (50 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados. El crudo fue purificado por cromatografía en columna utilizando SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc:Éter de petróleo (2:8) para proporcionar (2-(hidroximetil)thiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (2.9 g, 84.8 %) como un sólido blanco.

10

Intermedio AB: (2-formiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo

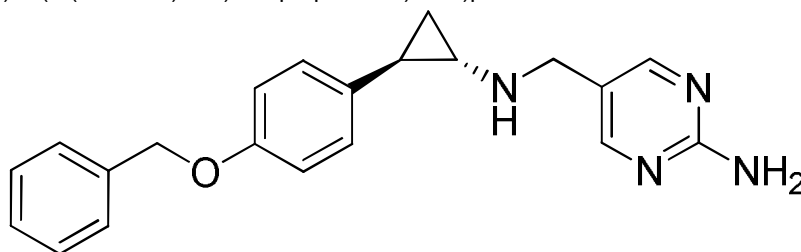


15 MnO<sub>2</sub> (1.5 g, 18.2 mmol) fue añadido a una solución de (2-(hidroximetil)thiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio AA, 700 mg, 3.04 mmol) en DCM (15 mL) y agitado a TA durante 16 h. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue diluída con DCM, filtrada a través de celite. El filtrado fue concentrado al vacío para proporcionar el (2-formiltiazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg crudo). El residuo crudo fue llevado al paso siguiente sin purificación adicional.

Los compuestos descritos en los ejemplos 1-24 son racémicos, es decir, una mezcla 50:50 de los enantiómeros correspondientes al racemato *trans*.

20

Ejemplo 1: 5-(((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina



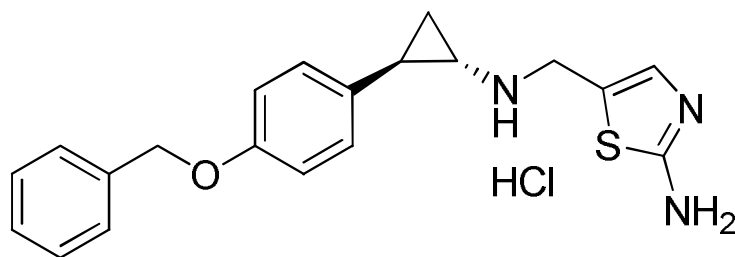
25 Triacetoxiborohidruro de sodio (883 mg, 4.166 mmol) fue añadido lentamente a 0 ° C a una solución de (*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (Intermedio B, 500 mg, 2.083 mmol), 2-aminopirimidin-5-carbaldehído (256 mg, 2.083 mmol) en DCE (10 mL) y agitado durante 20 h. Una vez finalizado, el disolvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en Metanol (15 mL), NaBH<sub>4</sub> (237 mg, 6.249 mmol) fue añadido lentamente a 0 ° C y agitado durante 3 h. Una vez finalizado, el disolvente fue evaporado, el residuo fue disuelto en hielo y agua (20 mL) y extraído con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (20 mL) y fueron secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtradas y evaporadas. El residuo crudo fue purificado por HPLC prep para proporcionar 5-(((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina (180 mg, 25 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.85 (q, 1H), 0.90 (quin, 1H), 1.73 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.75 (brs, 1H), 3.53 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 8.11 (s, 2H). Masa (M+H): 347.3

35

El siguiente ejemplo ha sido sintetizado utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 y los correspondientes productos de partida.

40

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 5-(((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)thiazol-2-amina



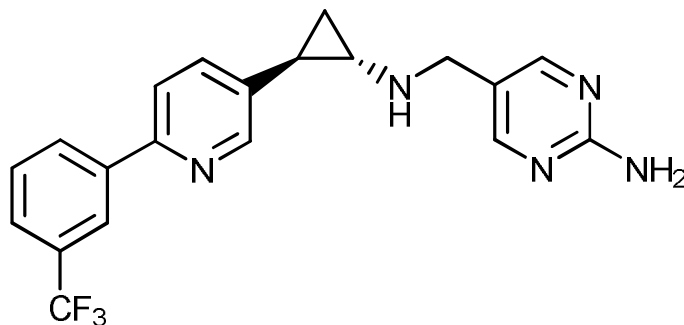
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.22 (q, 1H), 1.48 (quin, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.80 (br, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 8.98 (br, 1H), 9.90 (br, 2H). Masa (M+H): 351.9

5

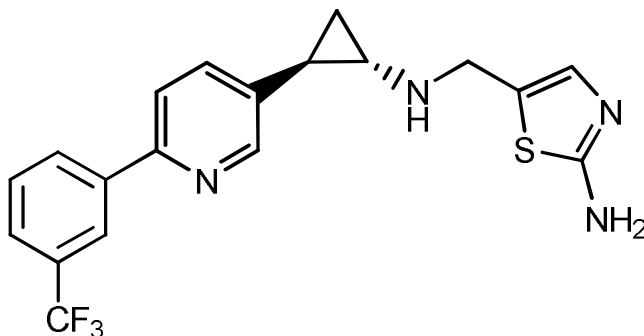
Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados siguiendo la metodología descrita en los Esquemas 1 y 2 u otras rutas sintéticas conocidas por el artesano ordinario experimentado.

Ejemplo 3: 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina

10

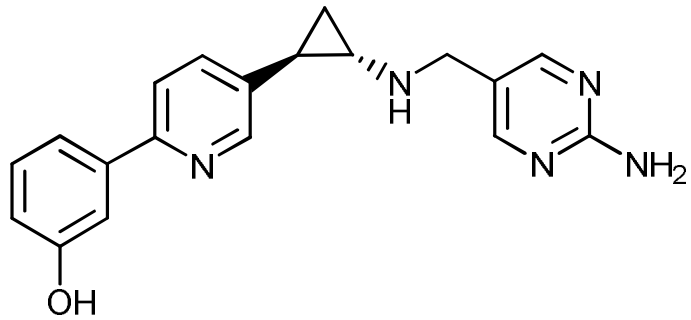


Ejemplo 4: 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina

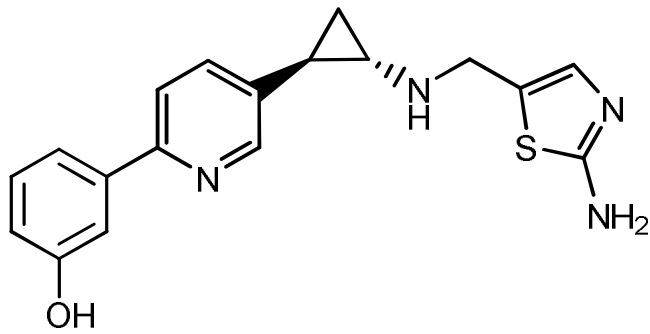


15

Ejemplo 5: 3-(5-(((trans)-2-(2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol

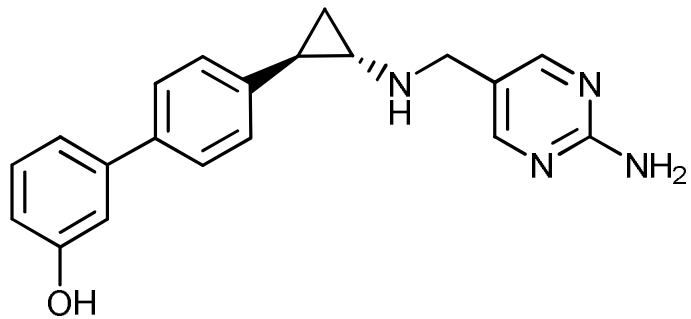


Ejemplo 6: 3-(5-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol



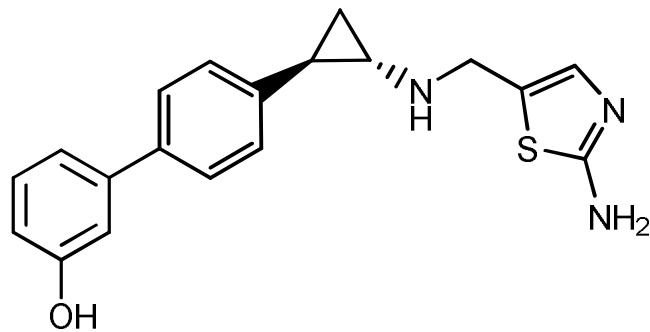
5

Ejemplo 7: 4'-((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol

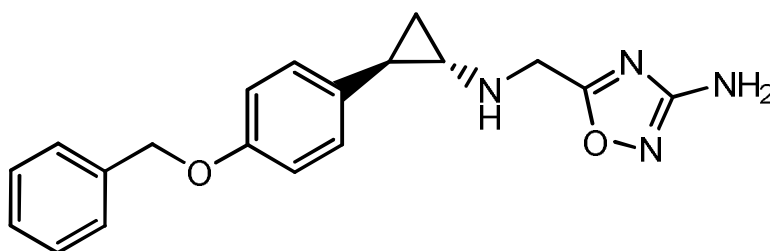


10

Ejemplo 8: 4'-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol

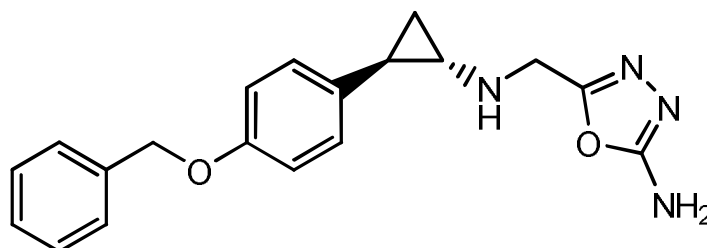


15 Ejemplo 9: 5-(((trans)-2-(4-(benziloxy)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina



Ejemplo 10: 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina

5



Este compuesto puede ser sintetizado siguiendo el esquema 1 o esquema 3, u otras rutas sintéticas conocidas por el artesano ordinario experimentado.

10

**Esquema 1 Procedimiento**

Paso 1:

(5-formil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio O, 220 mg, 1.041 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (441 mg, 2.08 mmol) fueron añadidos a una solución de trans-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropanamina (Intermedio B, 250 mg, 1.041 mmol) en dicloro etano anhidro (2.5 mL) a 0 °C y agitado a TA durante 24 h, luego el disolvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en MeOH (2.5 mL) y NaBH<sub>4</sub> (116 mg, 3.138 mmol) fue añadido a 0 °C y agitado durante 2 h a TA. Una vez finalizado, el disolvente fue evaporado, el residuo fue disuelto en agua (10 mL) y extraído con EtOAc (4 x 10 mL). Las fases combinadas fueron lavadas con agua (10 mL), salmuera (10 mL), secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtradas y evaporadas. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) utilizando MeOH:CHCl<sub>3</sub> (1:99) para proporcionar el (5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo (70 mg, 15.3 %) como un líquido verde pálido.

Paso 2:

HCl en 1,4 dioxano (1 mL) fue añadido a una solución de (5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo (100 mg) en 1, 4 dioxano (1 mL) a 0 °C y agitado durante 18 h. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en agua (10 mL), basificado con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, extraída con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua (5 mL), salmuera (5 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna utilizando MeOH: CHCl<sub>3</sub> (5:95) como eluyente para proporcionar 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (40 mg, 52 %) como un sólido blanco.

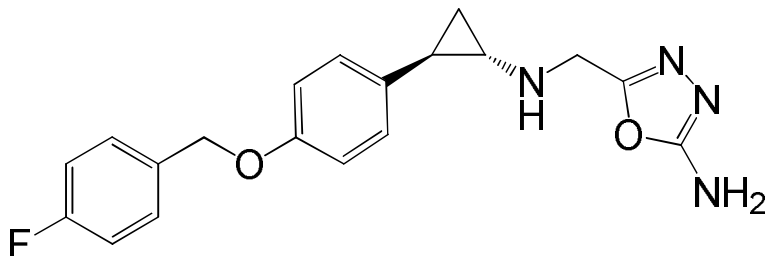
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.85 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 6H), 7.4 (m, 5H); Masa (M+H): 337.1

**Esquema 3 Procedimiento**

Este compuesto puede ser sintetizado siguiendo el mismo método descrito en el Esquema 1 Procedimiento pero utilizando en el Paso 1 el intermedio V en lugar del intermedio B.

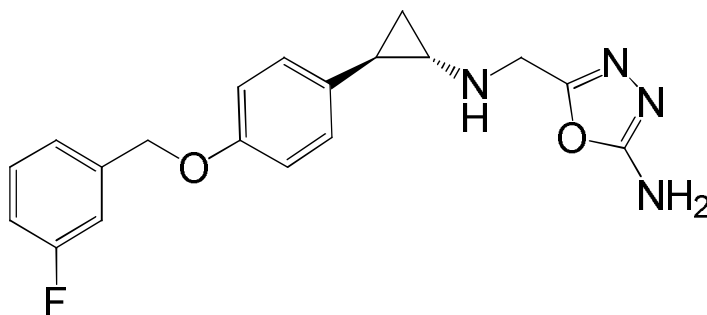
Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados siguiendo el método descrito para el ejemplo 10 utilizando Esquema 3 Procedimiento y los correspondientes haluros de alquilo disponibles comercialmente para proporcionar los derivados adecuados del Intermedio P.

Ejemplo 11: 5-(((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



5  $^1\text{HRMN}$  (400 MHz, DMSO d6)  $\delta$  (ppm): 0.84 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.85-7.00 (m, 6H), 7.2 (t, 2H), 7.46 (t, 2H); Masa (M-H): 353.3

Ejemplo 12: 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina

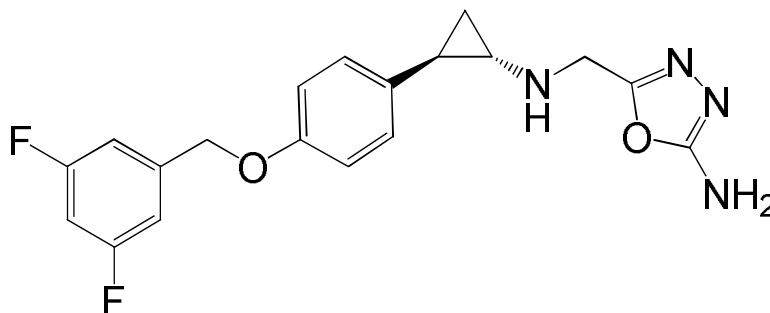


10

$^1\text{HRMN}$  (400 MHz, DMSO d6)  $\delta$  (ppm): 0.85 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.85-7.00 (m, 6H), 7.14 (t, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.41 (m, 1H); Masa (M-H): 353.3

15

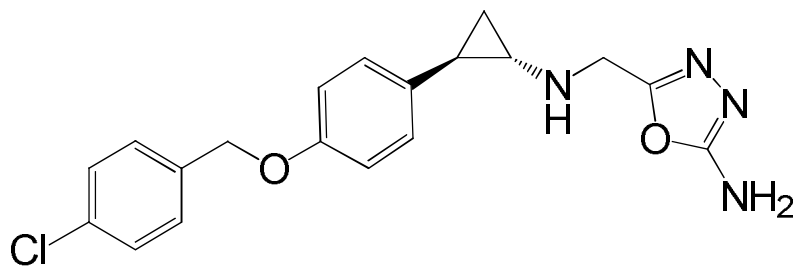
Ejemplo 13: 5-(((trans)-2-(4-((3,5-difluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



20  $^1\text{HRMN}$  (400 MHz, DMSO d6)  $\delta$  (ppm): 0.87 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.20(m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.80-7.05 (m, 6H), 7.16 (m, 3H); Masa (M+H): 373.0

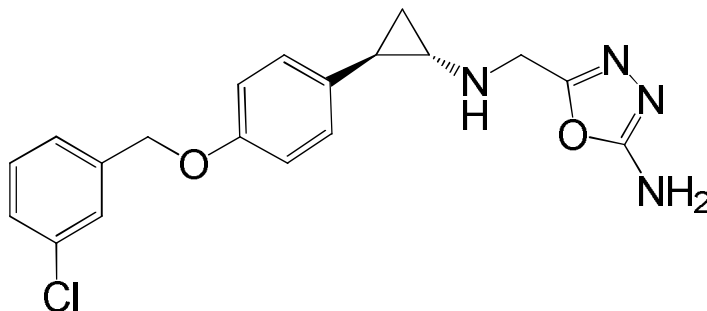
Ejemplo 14: 5-(((trans)-2-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina

25



<sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO d6) δ (ppm): 0.86 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.82-6.95 (m, 6H), 7.44 (m, 4H); Masa (M-H): 369.0

Ejemplo 15: 5-(((trans)-2-(4-((3-clorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



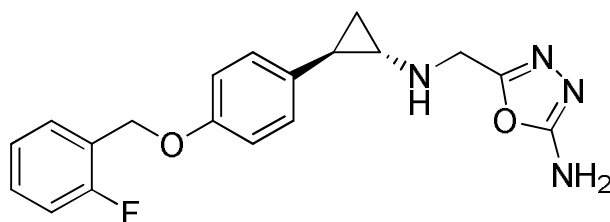
10

<sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO d6) δ (ppm): 0.85 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.84-7.02 (m, 6H), 7.39-7.54 (m, 4H); Masa (M+H): 371.0

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados siguiendo la metodología descrita en los Esquemas 1, 2 y 3.

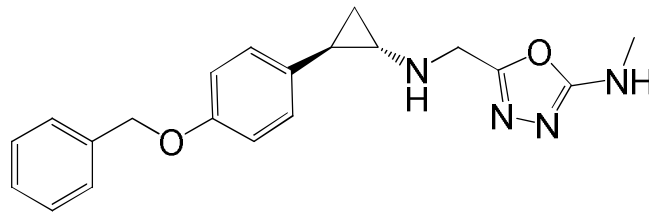
15 Alternativamente, como es conocido por aquellos experimentados en la materia, los siguientes compuestos pueden ser también obtenidos a partir de los derivados de la (trans)-ciclopropanamina de fórmula (3) y (24), respectivamente, por reacciones bien conocidas (es decir, formación de heterociclos o ciclación).

20 Ejemplo 16: 5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina

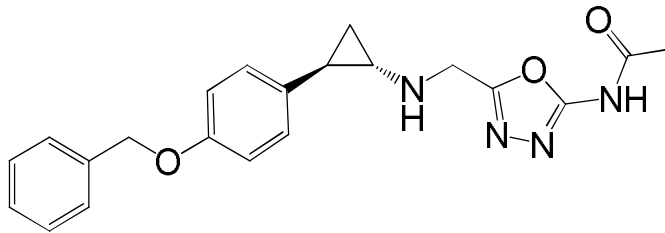


25 Ejemplo 17: 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina

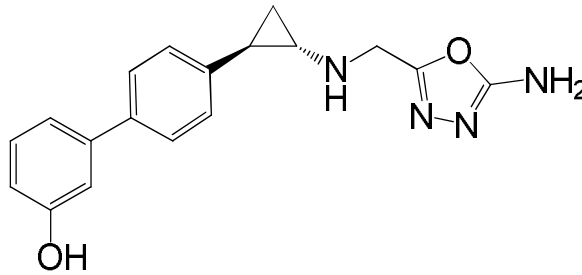




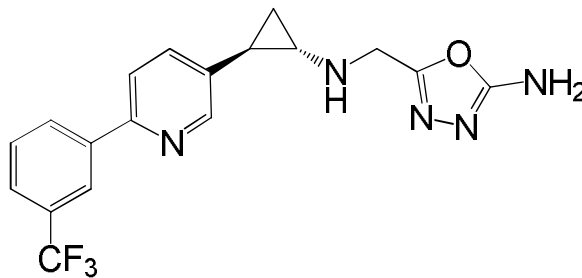
5 Ejemplo 18: N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida



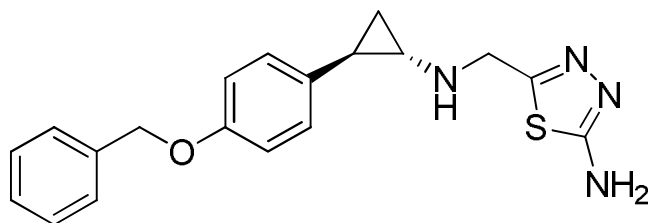
10 Ejemplo 19: 4'-(((trans)-2-(((5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol



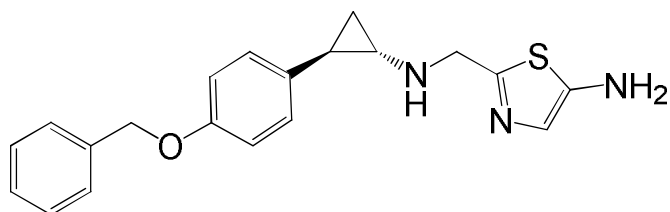
15 Ejemplo 20: 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



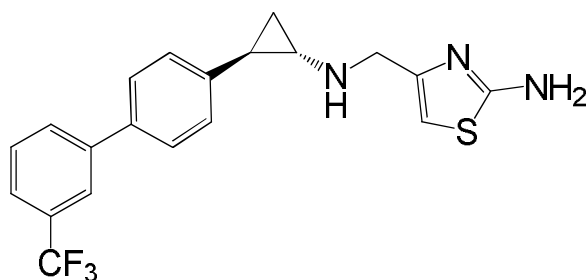
20 Ejemplo 21: 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



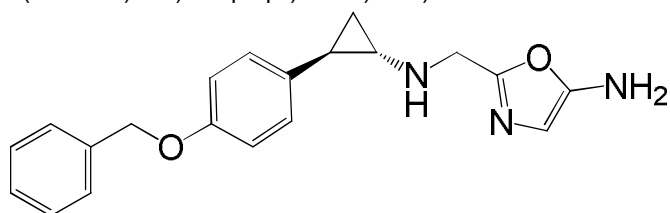
5 Ejemplo 22 : 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)tiazol-5-amina



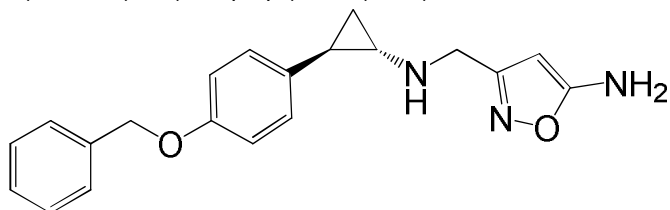
10 Ejemplo 23: 4-(((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)metil)tiazol-2-amina



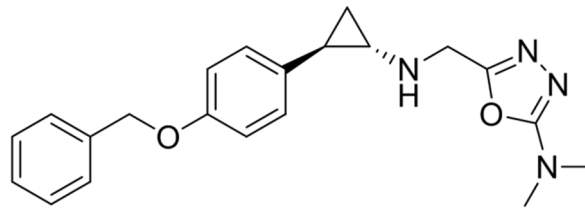
15 Ejemplo 24: 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)oxazol-5-amina



20 Ejemplo 25: 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)isoxazol-5-amina

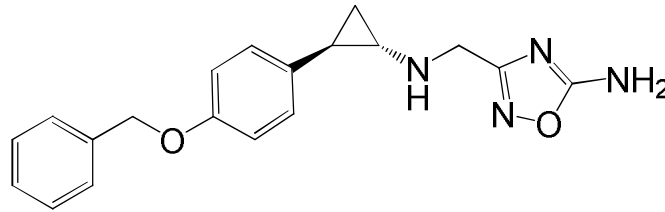


20 Ejemplo 26: 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N,N-dimetil-1,3,4-oxadiazol-2-amina



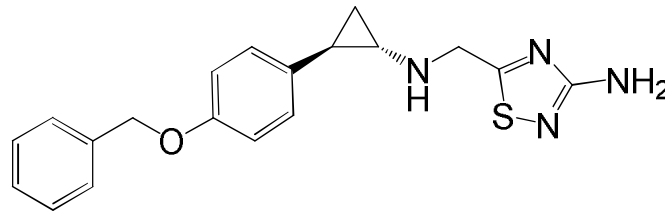
Ejemplo 27: 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina

5



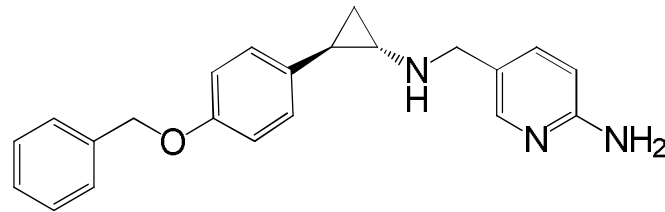
Ejemplo 28: 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-tiadiazol-3-amina

10



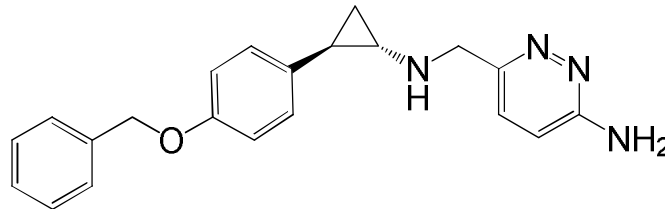
Ejemplo 29: 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridin-2-amina

15

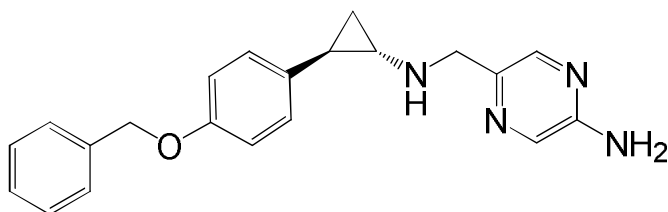


Ejemplo 30: 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)piridazin-3-amina

20

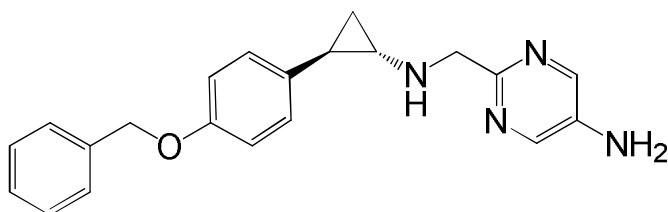


Ejemplo 31: 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirazin-2-amina



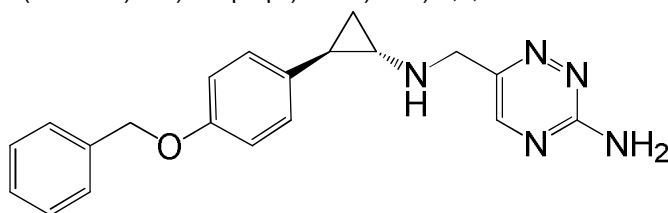
Ejemplo 32: 2-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-5-amina

5



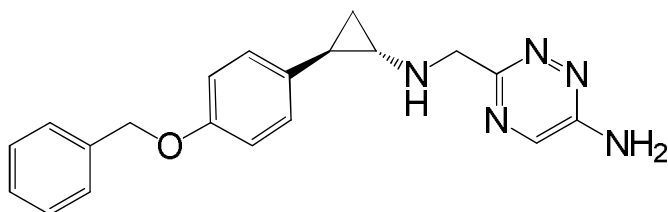
Ejemplo 33: 6-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-3-amina

10



Ejemplo 34: 3-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,2,4-triazin-6-amina

15



Ejemplo 35: Preparación de compuestos enriquecidos enantioméricamente u ópticamente activos

5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina puede ser sintetizada siguiendo el Procedimiento descrito en el ejemplo 10. Alternativamente, intermedios enriquecidos enantioméricamente o puros pueden ser preparados y luego utilizados en reacciones posteriores con tal de sintetizar los correspondientes enantiómeros (-) o (+), por ejemplo de la 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina.

**25 Paso 1**

Ácido R(-)-mandélico (22.2 g, 0.14 mol) fue añadido a una solución de hidrocloreto de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (Intermedio V) (35 g, 0.14 mol) en una mezcla de THF y H<sub>2</sub>O (6: 4) (650 mL) y llevado a reflujo durante 1 h. Después de la formación de una solución clara, la mezcla de reacción fue enfriada a TA. El sólido precipitado formado fue filtrado, basicado con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y extraído con acetato de etilo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (500 mL), salmuera (500

30

mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, fueron filtrados y concentrados al vacío para proporcionar trans 2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (enantiómero(-)) (14 g, 46.6 %) como un sólido blanco-roto.

### Paso 2

- 5 (5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo (141 mg, 0.606 mmol) fue añadido a una solución de 2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (enantiómero (-)) (145 mg, 0.606 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 mg, 1.213 mmol) en DMF anhidra (1.5 mL) y agitada a TA durante 2 h. Una vez finalizada, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (10 mL) y extraída con EtOAc (4 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3 x 10 mL), salmuera (10 mL), secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtradas y concentradas al vacío. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) utilizando MeOH:CHCl<sub>3</sub> (1:99) como eluyente para proporcionar 5-(((2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo (enantiómero(-)) (100 mg, 37.7 %) como un líquido verde pálido.

### Paso 3

- 15 A una solución de (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de tert-butilo (100 mg, 0.229 mmol) en 1,4 dioxano (1 mL) a 0 °C fue añadido HCl en 1,4 dioxano (1 mL) y agitado durante 18 h. Una vez finalizada, el disolvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en agua (10 mL), basificado con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, extraído con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua (5 mL), salmuera (5 mL), secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y evaporados. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna utilizando MeOH: CHCl<sub>3</sub> (5: 95) como eluyente para proporcionar (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (40 mg, 52%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO d6) δ: 7.46 (t, 2H), 7.2 (t, 2H), 6.98 (q, 6H), 5.0 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.1 (brs, 1H), 2.2 (brs, 1H), 1.79 (brs, 1H), 0.92 (m, 2H)

- 25 Masa (M+H): 337.1  
HPLC Pureza: 96.02 %  
HPLC Pureza Quiral: 95.12 %  
Poder rotatorio específico [α]<sub>D</sub><sup>27.2</sup> (c=0.5 % en DMSO): - 37.76°

- 30 El correspondiente enantiómero(+) puede ser sintetizado siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando ácido S-(+)-mandélico en el Paso 1.

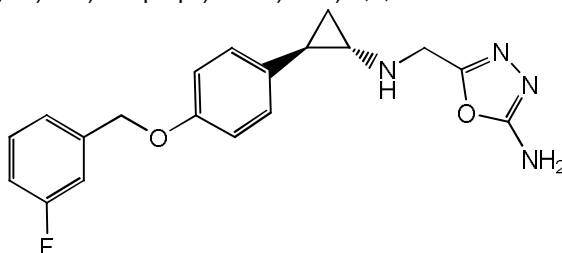
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO d6) δ: 7.46 (t, 2H), 7.2 (t, 2H), 6.98 (q, 6H), 5.0 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.1 (brs, 1H), 2.2 (brs, 1H), 1.79 (brs, 1H), 0.92 (m, 2H);

- 35 Masa (M+H): 337.1  
HPLC Pureza: 98.16 %  
HPLC Pureza Quiral: 98.34 %  
Poder rotatorio específico [α]<sub>D</sub><sup>26.9</sup> (C=0.5 % en DMSO): + 37.76°

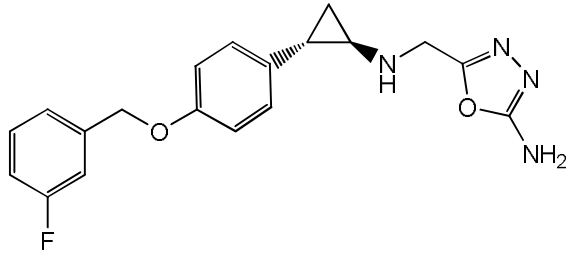
- 40 Sales para la recristalización quiral incluyen ácido S (+) mandélico, ácido D (-) tartárico, ácido L (-) di-p-toluoil tartárico, o ácido R (-) mandélico.

- 45 Los siguientes compuestos pueden ser preparados siguiendo la descripción sintética proporcionada en la presente y la habilidad de un artesano experimentado ordinario, en donde la configuración absoluta es como se especifica en la estructura dibujada:

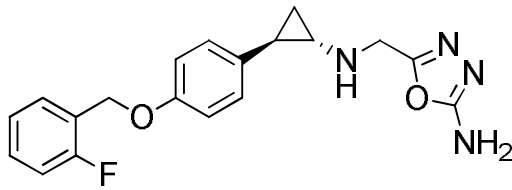
5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



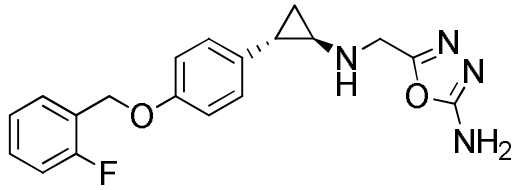
- 50 5-(((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



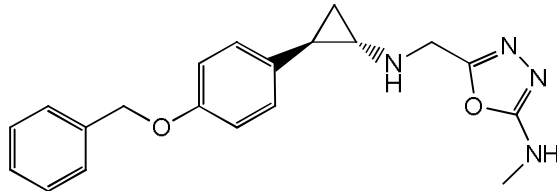
5 5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



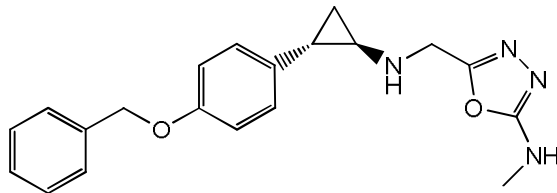
5-(((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



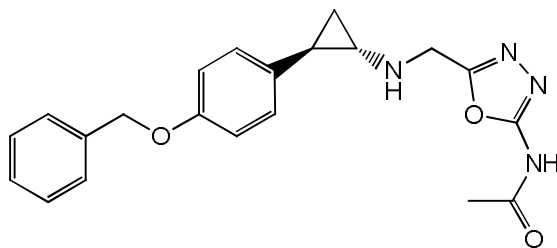
10 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina



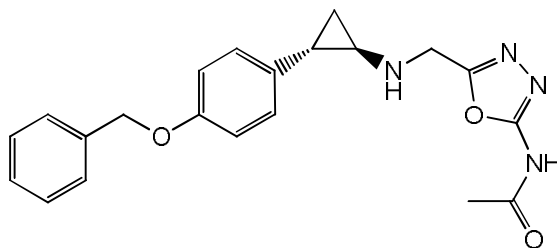
15 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina



20 N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida

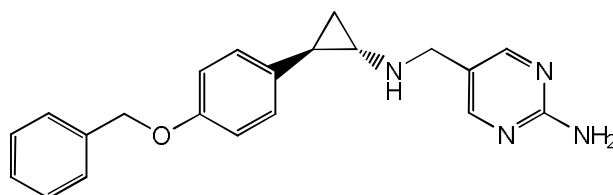


N-(5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida

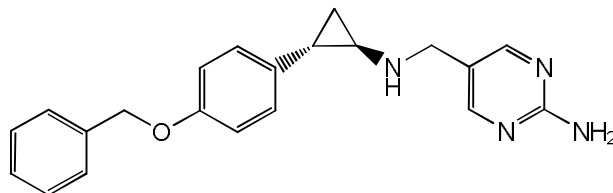


5

5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-2-amina

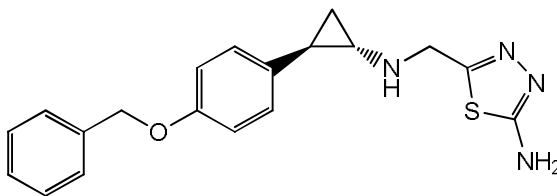


10 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirimidin-2-amina

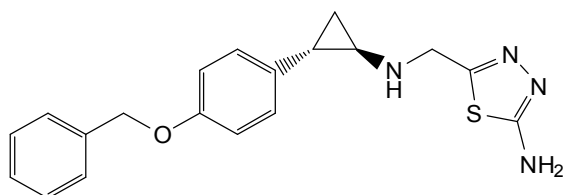


5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

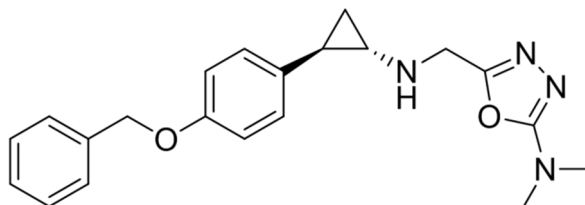
15



5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

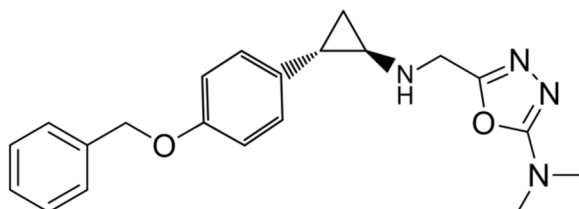


5-((((trans)-2-(4-(benziloxy)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N,N-dimetil-1,3,4-oxadiazol-2-amina



5

5-((((trans)-2-(4-(benziloxy)fenil)ciclopropil)amino)metil)-N,N-dimetil-1,3,4-oxadiazol-2-amina



10

Ejemplo 36: Separación de los enantiómeros individuales de los compuestos (trans) aril- o heteroaril-ciclopropilamina N-sustituidos racémicos.

15 HPLC Quiral: Condiciones para realizar la separación quiral de compuestos o intermedios de la invención puede ser similar a lo siguiente:

Separación por HPLC quiral preparativa: Cada inyección es preparada de, *por ejemplo*, unos 15 mg del compuesto aril- o heteroaril- trans-ciclopropilamina N-sustituida disuelto en una mezcla de EtOH, n-pentano y HFIPA (1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol). El compuesto aril- o heteroaril- trans-ciclopropilamina N-sustituido ópticamente activo (por ejemplo, (-) 5-((((trans)-2-(4-(benziloxy)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina) puede ser separado en, por ejemplo, una ChiralPak- IA (250 X 20 mm ID) 5 µm a temperatura ambiente eluyendo con 0.1% DEA en 70/30 hexano/EtOH a 18 mL/min. Las soluciones provenientes de la separación quiral pueden ser concentradas al vacío (15 psi, 35 °C) para proporcionar los enantiómeros resueltos.

25

Determinación analítica del exceso enantiomérico (ee): ChiralPak IA 250 x 4.6 mm ID, 5µm, 0.1 % DEA en 80/20 hexano/EtOH a 1 mL/min a temperatura ambiente, con análisis UV a 230 nm. Los enantiómeros eluyeron a 11.35 y 16.51 min, cada uno con > 90% exceso enantiomérico.

30 Pureza analítica: Acquity UPLC BEH C18 100 x 2.1 mm ID, 1.7µm, 0.025 % TFA con un gradiente H<sub>2</sub>O:ACN (T/%B, 0/30, 4/80, 6/80, 6.1/30) a 0.4 mL/min a temperatura ambiente, con análisis UV a 229 nm. Elución a 1.64 min, cada uno con > 95.0% pureza. Sin quedar vinculados a ninguna teoría, se cree que mezclas, por ejemplo, racematos correspondientes a un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) o (III) pueden ser resueltas en los enantiómeros individuales o en un enantiómero sustancialmente libre del otro enantiómero. Así, el artesano experimentado, en vista de la descripción en la presente puede aislar o purificar enantiómeros a partir de racematos o mezclas de enantiómeros en vista de la descripción en la presente utilizando técnicas de química orgánica para la separación de enantiómeros estándar.

35



Enantiómero 1, el (-) estereoisómero óptico de 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina es caracterizado como sigue: <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO d6) δ: 7.46 (t, 2H), 7.2 (t, 2H), 6.98 (q, 6H), 5.0 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.1 (brs, 1H), 2.2 (brs, 1H), 1.79 (brs, 1H), 0.92 (m, 2H); Masa (M+H): 337.1; HPLC Pureza: 96.02 %; HPLC Pureza Quiral: 95.18 %; Poder rotatorio específico [α]<sub>D</sub><sup>27.2</sup> (c=0.5 % en DMSO): - 37.76°.

5

Enantiómero 2, el (+) estereoisómero óptico de 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina es caracterizado como sigue: <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO d6) δ: 7.46 (t, 2H), 7.2 (t, 2H), 6.98 (q, 6H), 5.0 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.1 (brs, 1H), 2.2 (brs, 1H), 1.79 (brs, 1H), 0.92 (m, 2H); Masa (M+H): 337.1; HPLC Pureza: 98.16 %; HPLC Pureza Quiral: 98.34 %; Poder rotatorio específico [α]<sub>D</sub><sup>26.9</sup> (c=0.5 % en DMSO): + 37.76°.

10

La determinación de la actividad óptica del experimento fue realizada con un Polarímetro Jasco-P-1030 a una temperatura de alrededor 26.9 y 27.2 y a una concentración de compuesto de (0.5%) y con un disolvente de elección por ejemplo, (DMSO).

15 Ejemplo 37: Determinación de los Parámetros Cinéticos para compuestos Ópticamente Activos de la Invención.

Los parámetros cinéticos de la inhibición de la demetilasa LSD1 fueron obtenidos utilizando el método de la reacción acoplada a la peroxidasa. En este ensayo la reacción demetilasa fue iniciada mezclando simultáneamente proteína LSD1 (31 nM o 10 nM) (BPS), 31.25 μM de péptido H3-K4me2 (Millipore), concentraciones crecientes del compuesto a ensayar (por ejemplo, un estereoisómero ópticamente activo de la 5-(((Trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o un compuesto aril- o heteroaril- ciclopropilamina N-sustituida ópticamente activo) y 50 μM de Amplex® Red y 0,1U/ml de peroxidasa de rábano (HPR) (Invitrogen) en un tampón que contiene 50mM de fosfato de sodio pH=7.4. La concentración final de DMSO fue 0.7% y constante en todos los pocillos de ensayo.

25

La conversión del reactivo Amplex® Red a resorufina debido a la generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fue monitorizada continuamente por fluorescencia (excitación a 540 nm, emisión a 590 nm) utilizando un lector de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se utilizó una solución 1 μM de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para calibrar la señal de fluorescencia y la temperatura fue mantenida constante a 25°C.

30

Los parámetros cinéticos fueron obtenidos siguiendo el método descrito por Szewczuk *et al* ((2007) *Biochemistry*, 46, 6892-6902).

Brevemente, las curvas obtenidas en presencia del compuesto a ensayar fueron ajustadas para derivar *kobs* (*k*) basado en la siguiente ecuación:

$$producto = \frac{v_0(1 - e^{-kt})}{k} + offset$$

Los valores de *kobs* fueron utilizados para derivar la constante cinética utilizando las ecuaciones siguientes (análisis Kitz y Wilson):

$$k = (k_{inact} [I]) / (K_{I(app)} + [I])$$

$$K_I = \frac{K_{I(app)}}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

40 con  $K_m = 24 \mu M$ .

La determinación de las constantes cinéticas de inhibición para MAOs fue hecha siguiendo el mismo protocolo que para LSD1 con las modificaciones siguientes:

45 Para MAO-A la proteína se mantuvo a 1,8ng/ul (Sigma M7316) y se utilizó el sustrato kinuramina (Sigma) a 64uM. En este caso la Km era 64 uM.

Para MAO-B la proteína se mantuvo entre 1.8 y 3.6ng/ul (Sigma M7441) y se utilizó el sustrato kinuramina (Sigma) a 50uM. En este caso la Km era 32 uM.

50

Para ambos ensayos MAO, la concentración final de DMSO fue 0.54%.

El hidrocloreuro de selegina y mesilato de rasagilina se obtuvieron de Sigma-Aldrich y Carbone Scientific Co. Ltd, respectivamente.

Estos estudios fueron utilizados para calcular los valores obtenidos en la Tabla 1.

5

Tabla 1: Eficiencia Catalítica,  $k_{inact}/K_i$ , obtenida para los enantiómeros de 5-(((Trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina

	$k_{inact}/K_i$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )			
	Enantiómero -1 Antípodo óptico (-)	Enantiómero -2 Antípodo óptico (+)	Selegilina	Rasagilina
<b>LSD1</b>	15,516	767	Inactivo	Inactivo
<b>MAO-A</b>	17	182	<100	62
<b>MAO-B</b>	38,298	34,940	32,500	7,463

Los resultados descritos aquí muestran que el estereoisómero (-) de la 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina es un inhibidor potente y altamente selectivo de LSD1 y MAOB. La selectividad del estereoisómero (-) de la 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina para LSD1, MAO-A y MAO-B teniendo en cuenta el índice de selectividad  $k_{inact}/K_i$  indica que el compuesto es altamente selectivo para ambas LSD1 y MAO-B. En particular, el índice de selectividad del estereoisómero (-) de la 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina para MAO-B/MAO-A es aproximadamente 2253 y es por ello más ventajoso que los valores correspondientes para Rasagilina y Selegilina que son 120 y < 325, respectivamente. El índice de selectividad del estereoisómero (+) de la 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina para MAO-B/MAO-A es aproximadamente 192. Además, otros inhibidores irreversibles de monoamina oxidasa como Rasagilina y Selegilina no son activos contra la LSD1 en estos ensayos. En particular, el ratio  $k_{inact}/K_i$  para LSD1/MAO-A fue más de 100 veces más grande para el estereoisómero (-) comparado con el estereoisómero (+) de la 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina. Así, los inventores han encontrado inesperadamente que los compuestos ópticamente activos aril- o heteroaril- trans-ciclopropilaminas N-sustituidas, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), donde los sustituyentes en el grupo ciclopropilo están en orientación trans, así como los compuestos de Fórmula (II) o (III), tienen una selectividad inseperada para inhibir la LSD1 y para inhibir LSD1 y MAO-B.

#### Ejemplo 38: Ensayos biológicos

Los compuestos de la invención pueden ser ensayados por su capacidad para inhibir la LSD1. La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir LSD1 puede ser probada como sigue. La proteína LSD1 humana recombinante fue comprada a BPS Bioscience Inc. Con el fin de monitorizar la actividad enzimática de LSD1 y/o su nivel de inhibición por nuestro(s) inhibidor(es) de interés, el péptido H3-K4-di-metilado (Millipore) fue escogido como sustrato. La actividad de demetilasa fue estimada, bajo condiciones aeróbicas, midiendo la liberación de  $H_2O_2$  producida durante el proceso catalítico, utilizando el kit de análisis de peróxido/peroxidasa Amplex® Red (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Brevemente, una cantidad fija de LSD1 fue incubada en hielo durante 15 minutos, en ausencia y/o en presencia de varias concentraciones de inhibidor (por ejemplo, de 0 a 75  $\mu M$  dependiendo de la potencia del inhibidor). Se usó Tranilcipromina (Biomol International) como control de la inhibición. En el experimento, cada concentración de inhibidor fue probada por duplicado. Después de dejar que el enzima interaccione con el inhibidor, se añadió una concentración de 12.5  $\mu M$  del péptido H3-K4 di-metilado a cada reacción y el experimento fue dejado durante 30

minutos (o por ejemplo, una hora) a 37°C en la oscuridad. Las reacciones enzimáticas fueron montadas en una solución reguladora del pH de fosfato sódico 50 mM, pH 7.4. Al final de la incubación, se añadieron el reactivo Amplex® Red y la solución de peroxidasa de rábano (HPR) a la reacción siguiendo las recomendaciones proporcionadas por el proveedor (Invitrogen), y se mezcló bien durante 5 minutos (por ejemplo, o alternativamente 5 30 minutos) a temperatura ambiente en la oscuridad. Se utilizó una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1µM como control de la eficiencia 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, fue monitorizada mediante fluorescencia (excitación a 540 nm, emisión a 590 nm) utilizando 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 en presencia del inhibidor.

10

La máxima actividad demetilasa de LSD1 fue obtenida en ausencia de inhibidor y corregida en cuanto a fluorescencia de fondo en ausencia de LSD1. La Ki (IC50) de cada inhibidor fue estimada a la mitad de la actividad máxima.

15 Los resultados presentados en la Tabla 2 a continuación muestran los resultados de los estudios de inhibición de LSD1 para un número de compuestos ejemplificados. Se encontró que Parnate (2-trans-fenilciclopropilamina) tiene una Ki (IC50) de entre 15 a 35 micromolar aproximadamente dependiendo de la preparación de la enzima. Los estudios muestran que los compuestos de la invención tienen una inhibición de LSD1 inesperadamente potente.

20 Ejemplo 39: Ensayos biológicos - Ensayos de Monoamino Oxidasa para determinar la selectividad de los compuestos de la invención frente a LSD1

Las proteínas monoamina oxidasa recombinantes humanas MAO-A y MAO-B fueron compradas a Sigma Aldrich. Las MAOs catalizan la desaminación oxidativa de aminas primarias, secundarias y terciarias. Con el fin de 25 monitorizar las actividades enzimáticas de MAO y/o su nivel de inhibición por el(los) inhibidor(es) de interés, se estableció un ensayo de cribado (screening) de inhibidores basado en mirar fluorescencia. Se eligió la 3-(2-aminofenil)-3-oxopropanamina (dihidrobromuro de Kinuramina, Sigma Aldrich), un compuesto no fluorescente, como sustrato. La Kinuramina es un sustrato no específico para ambas actividades MAOs. Mientras sufre una desaminación oxidativa por la acción de las MAOs, la Kinuramina es convertida a 4-hidroxiquinolina (4-HQ), un 30 producto fluorescente.

La actividad de monoamina oxidasa fue estimada midiendo la conversión de kinuramina a 4-hidroxiquinolina. Los ensayos se llevaron a cabo en placas negras de 96 pocillos de fondo claro (Corning) con un volumen final de 100 µL. La solución reguladora del pH para el ensayo fue HEPES 100 mM, pH 7.5. Cada experimento fue realizado por 35 triplicado dentro del mismo experimento.

Brevemente, una cantidad fija de MAO (0.25 µg para MAO-A y 0.5 µg para MAO-B) fue incubada sobre hielo durante 15 minutos en el tampón de reacción, en ausencia y/o presencia de varias concentraciones de inhibidor (por ejemplo, de 0 a 50 µM, dependiendo de la potencia del inhibidor). Se utilizó Tranilcipromina (Biomol International) 40 como control de la inhibición.

Después de dejar que el(os) enzima(s) interactúe(n) con el inhibidor, se añadió de 60 a 90 µM de Kinuramina a cada reacción para el ensayo de MAO-B y MAO-A respectivamente, y la reacción fue dejada durante 1 hora a 37°C en la oscuridad. La desaminación oxidativa del sustrato fue detenida al añadir 50 µL (v/v) de NaOH 2N. La conversión de 45 kinuramina a 4-hidroxiquinolina fue monitorizada por fluorescencia (excitación a 320 nm, emisión a 360 nm) utilizando 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.

El máximo de actividad de desaminación oxidativa fue obtenido midiendo la cantidad de 4-hidroxiquinolina formada a partir de la desaminación de kinuramina en ausencia de inhibidor y corregida por la fluorescencia de fondo en 50 ausencia de las enzimas MAO. La Ki (IC50) de cada inhibidor fue medida a la Vmax/2.

Tabla 2: Resumen de datos de los estudios de inhibición de MAO-A, MAO-B, y LSD1

Ejemplo No.	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	I	II	III
2	I	I	III

10	I	II	II-III
11	I	II	II
12	I	II	II
13	I	II	II
14	I	II	II
15	I	II	II-III

Los rangos para los valores de  $K_i$  descritos en la Tabla 2 son para MAO-A, MAO-B y LSD1 - I = entre 1  $\mu$ M y 40  $\mu$ M; II = entre 0.1  $\mu$ M y 1  $\mu$ M; III entre 0.001  $\mu$ M y 0.1  $\mu$ M.

- 5 En general, se encontró que los compuestos de los Ejemplos tienen valores de  $K_i$  (IC50) para MAO-A y MAO-B mayores que los valores de  $K_i$  para LSD1, mientras que los valores de  $K_i$  para LSD1 fueron menores de 0.6  $\mu$ M.

Así, los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 inesperadamente potentes e inesperadamente selectivos para LSD1 frente a MAO-A y MAO-B, o los compuestos son inhibidores duales de LSD1 y MAO-B.

10

Algunos compuestos de los Ejemplos han sido probados para medir su actividad antiproliferativa/citotóxica y se encontró que tienen actividad en el rango micromolar a bajo micromolar contra líneas de cáncer incluyendo HCT-116.

- 15 Publicaciones previas sobre LSD1 han encontrado que está involucrada en proliferación y crecimiento celular. Algunos estudios han implicado a LSD1 como una diana terapéutica para cáncer. Huang *et al.* (2007) *PNAS* 104:8023-8028 encontraron que inhibidores tipo poliamina de LSD1 causan una modesta reexpresión de genes silenciados de forma aberrante en células cancerígenas y particularmente en cáncer colorectal (Huang *et al.* *Clin Cancer Res.* (2009) Dec 1;15(23):7217-28. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934284). Scoumanne *et al.* ((2007) *J. Biol.*

- 20 *Chem.* May 25;282(21):15471-5) encontraron que la deficiencia en LSD1 conduce a una detención parcial del ciclo celular en G2/M y sensibiliza las células a una supresión del crecimiento inducida por daño en el ADN. Kahl *et al.* ((2006) *Cancer Res.* 66(23):11341-7.) encontraron que la expresión de LSD1 está correlacionada con la agresividad del cáncer de próstata. Metzger *et al.* describieron que la modulación de LSD1 mediante siRNA y pargilina regula el receptor de andrógeno (AR) y puede tener potencial terapéutico en cánceres donde AR juega un papel, como en

- 25 cánceres de próstata, de testículo y de cerebro. Lee *et al.* ((2006) *Chem. Biol.* 13:563-567) describieron que tranilcipromina de-reprime la expresión génica de Egr-1 en algunas líneas de cáncer. Se ha ido acumulando evidencia de que Egr-1 es un gen supresor de tumor en muchos contextos (véase por ejemplo, Calogero *et al.* (2004) *Cancer Cell International* 4:1 la expresión exógena de EGR-1 resultó en la detención de crecimiento y en la eventual muerte celular de líneas celulares de cáncer primarias; Lucerna *et al.* (2006) *Cancer Research* 66, 6708-

- 30 6713 mostraron 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.* Mar 20;23(9):1921-6) describieron que la expresión de Egr-1 está inhibida en pacientes con cáncer de pulmón con mayor riesgo de recurrencia y pueden ser más resistentes a terapia. Por ello, el aumento de la expresión de Egr-1 via inhibición de LSD1 es una aproximación terapéutica para algunos cánceres. Estudios recientes también han implicado a LSD1 en cáncer de cerebro (Schulte

- 35 *et al.* (2009) *Cancer Res.* Mar 1;69(5):2065-71). Otros estudios han implicado a LSD1 en cáncer de mama (Lims *et al.* *Carcinogenesis.* 2009 Dec 30. [Epub ahead de print] PMID: 20042638).

Así, diversas evidencias han implicado a LSD1 en un número de cánceres, lo cual sugiere que LSD1 es una diana terapéutica para el cáncer. Los presentes inventores han descubierto una clase de inhibidores de LSD1 que pueden ser usados para tratar enfermedades donde LSD1 está implicado como diana terapéutica tal como cáncer. Por consiguiente, los compuestos de fenilciclopropilamina de la invención pueden ser usados para tratar dichas enfermedades.

40

- Estudios recientes también han implicado a LSD1 en la infección y reactivación viral. En particular se demostró que 45 inhibidores farmacológicos de LSD1 como parnate y el *knock down* de LSD1 mediante siRNA causaron una infectividad viral reducida y una reactivación reducida después de latencia (Liang *et al.* (2009) *Nat. Med.* 15:1312-1317). Por ello se cree que los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar o prevenir infecciones virales. Además, se cree que los compuestos de la invención pueden tratar o prevenir la reactivación viral después de latencia.

Así, sin quedar vinculados por ninguna teoría, los inventores han identificado una nueva clase de inhibidores de LSD1 que contienen derivados de la ciclopropanamina con una inesperada potencia y selectividad para LSD1, una diana relevante biológicamente en oncología y otras enfermedades, y/o LSD1/MAO-B.

5

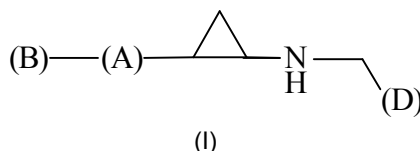
Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en la descripción son indicativas del nivel de aquellos experimentados en la materia a la cual esta invención concierne. La sola mención de las publicaciones y solicitudes de patente no constituye necesariamente una admisión que son estado de la técnica para la presente solicitud. La invención anterior ha sido descrita en cierto detalle mediante ilustración y ejemplos para facilitar la comprensión y la

10

claridad.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

caracterizado porque:

- 10 (A) es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, donde dicho grupo arilo o dicho grupo heteroarilo tiene n sustituyentes (R3);  
 (B) es -O-CH<sub>2</sub>-fenilo o fenilo y además dicho fenilo o grupo fenilo comprendido en dicho -O-CH<sub>2</sub>-fenilo tiene n sustituyentes (R2);  
 (D) es un grupo heteroarilo monocíclico, donde dicho grupo heteroarilo tiene un sustituyente (R1) y además donde  
 15 dicho grupo heteroarilo está unido covalentemente al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo;  
 (R1) es -NH<sub>2</sub>;  
 cada (R2) es seleccionado independientemente de alquilo, alqueno, alquino, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo,  
 20 carboxilo, carbamato o urea;  
 cada (R3) es seleccionado independientemente de alquilo, alqueno, alquino, ciclilo, amino, amido, C-amido, alquilamino, hidroxilo, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, acilo, carboxilo, carbamato, o urea; y  
 n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque (A) es fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo y además (A) tiene n sustituyentes (R3).
3. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque (A) es fenilo o piridilo y además dicho fenilo o dicho  
 30 piridilo tiene n sustituyentes (R3).
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque (A) tiene 0 sustituyentes (R3).
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque (B) tiene 0 o 1 sustituyentes (R2).  
 35 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque (D) es tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo y además dicho tiazolilo, dicho oxadiazolilo, dicho oxazolilo, dicho isoxazolilo, dicho tiadiazolilo, dicho triazinilo, dicho piridazinilo, dicho pirazinilo, dicho piridinilo o dicho pirimidinilo tiene un sustituyente (R1).
- 40 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque (D) es oxadiazolilo, donde dicho oxadiazolilo tiene un sustituyente (R1).
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque (R2) es seleccionado  
 45 independientemente de hidroxilo, halo o haloalquilo.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque los sustituyentes en el grupo ciclopropilo están en configuración trans.
- 50 10. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque dicho compuesto es seleccionado de:
- 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)pirimidin-2-amina;  
 5-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilamino)metil)tiazol-2-amina;

- 3-(5-((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol;  
 3-(5-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)piridin-2-il)fenol;  
 4'-((trans)-2-((2-aminopirimidin-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;  
 4'-((trans)-2-((2-aminotiazol-5-il)metilamino)ciclopropil)bifenil-3-ol;
- 5 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina;  
 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 11. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque dicho compuesto es 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 caracterizado porque dicho compuesto es un  
 15 estereoisómero ópticamente activo.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 caracterizado porque dicho compuesto es el estereoisómero (-).
- 20 14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 caracterizado porque dicho compuesto es el estereoisómero (+).
15. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque dicho compuesto es (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del  
 25 mismo.
16. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o la composición farmacéutica de la reivindicación 16 para uso como medicamento.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento o prevención de una  
 enfermedad o trastorno neurológico.
- 35 19. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18 caracterizado porque dicho compuesto es 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 20. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18 caracterizado porque dicho compuesto es (-) 5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 caracterizado porque dicha  
 45 enfermedad o trastorno neurológico es seleccionado de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia frontotemporal, o Demencia de Cuerpos de Lewy.
22. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21 caracterizado porque dicha  
 50 enfermedad o trastorno neurológico es la enfermedad de Alzheimer.
23. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21 caracterizado porque dicha enfermedad o trastorno neurológico es la enfermedad de Huntington.
- 55 24. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21 caracterizado porque dicha enfermedad o trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.

25. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21 caracterizado porque dicha enfermedad o trastorno neurológico es Esclerosis Lateral Amiotrófica.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

5

27. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 26 caracterizado porque dicho cáncer es seleccionado de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre, leucemia, linfoma o mieloma.

10 28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento o prevención de una infección viral.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento o prevención de reactivación viral después de latencia.

15



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- 10 • WO 2010043721 A  
 • US 3365458 A  
 • US 3532749 A  
 • RU 230169  
 • RU 19681030  
 15 • US 4522811 A

**Literatura diferente de patentes citada en la descripción**

- **SHI et al.** *Cell*, 2004, vol. 119, 941 [0005]
- *J. Med. Chem.*, 2010 [0006]
- 20 • **GOODEN et al.** *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 2008, vol.18, 3047-3051 [0008]
- **UEDA et al.** *J. Am. Chem Soc.*, 2009, vol. 131 (48),17536-17537 [0008]
- **MIMASU et al.** a series of phenylcyclopropylamine derivatives having benzoyl substitutions at the or-ortho position. *Biochemistry*, 2010 [0009]
- **KAISER et al.** *J. Med. Chem.*, 1962, vol. 5,1243-1265 [0010]
- 25 • **ZIRKLE et al.** *J. Med. Chem.*, 1962, 1265-1284 [0010]
- **BOLESOV et al.** *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1974, vol. 10 (8), 1661-1669 [0010]
- **YOSHIDA et al.** *Bioorg. Med Chem.*, 2004, vol. 12 (10), 2645-2652 [0011]
- **HRUSCHKA et al.** *Biorg Med Chem.*, 2008, vol. 16, 7148-7166 [0011]
- **FOLKS et al.** *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1983, vol. 3, 249 [0011]
- 30 • **YOUDIM et al.** *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry*,1983, vol. 19, 63 [0011]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 19 May 2010, vol. 132 (19), 6827-33 [0012]
- **RILEY et al.** *J. Med. Chem.*, 1972, vol. 15 (11), 1187-1188 [0015]
- **BINDA et al.** *JACS*, 2010, vol. 132, 6827-6833 [0015] [0017]
- **RILEY et al.** *J. Med. Chem.*, 1972, vol. 15 (11 [0016]
- 35 • **ZIRKLE et al.** *J. Med. Pharm. Chem.*, 1962, vol. 5, 1265 [0016]
- **BENELKEBIR et al.** *Bioorg Med. Chem*, 2011 [0018]
- **OGASAWARA et al.** *Bioorg. Med. Chem.*, 2011 [0019]
- **LIANG et al.** *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, 1312-1317 [0090] [0397]
- **MEANWELL.** *J. Med. Chem.*, 2011 [0205]
- 40 • **BROWN et al.** *Ann. Rev. Med.*, 1988, vol. 39, 221-229 [0229]
- **WILSON et al.** *J. Clin. Psych.*, 1984, vol. 45, 242-247 [0230]
- **PHILLIPS et al.** *J. Pharmaceut. Sci.*, 1984, vol. 73, 1718-1720 [0230]
- **BURNHAM.** *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1994, vol. 15, 210-218 [0231]
- *Methods in Cell Biology.* Academic Press, 1976, vol. XIV [0232]
- 45 • **SZEW CZUK et al.** *Biochemistry*, 2007, vol. 46, 6892-6902 [0372]
- **HUANG et al.** *PNAS*, 2007, vol. 104, 8023-8028 [0395]
- **HUANG et al.** *Clin Cancer Res.*, 01 December 2009, vol. 15 (23), 7217-28 [0395]
- **SCOU MANNE et al.** *J. Biol. Chem.*, 25 February 2007, vol. 282 (21), 15471-5 [0395]
- **KAHL et al.** *Cancer Res.*, 2006, vol. 66 (23), 11341-7 [0395]
- 50 • **LEE et al.** *Chem. Biol.*, 2006, vol. 13, 563-567 [0395]
- **CALOGERO et al.** *Cancer Cell International*, 2004, vol. 4, 1 [0395]
- **LUCERNA et al.** *Cancer Research*, 2006, vol. 66, 6708-6713 [0395]
- **FERRARO et al.** *J. Clin. Oncol.*, 20 March 2005, vol. 23 (9), 1921-6 [0395]

- **SCHULTE et al.** *Cancer Res.*, 01 March 2009, vol. 69 (5), 2065-71 **[0395]**
- **LIMS et al.** *Carcinogenesis*, 30 December 2009