

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 294**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)
C07C 211/35 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2012 PCT/EP2012/070900**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13057322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2012 E 12787388 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2776394**

54 Título: **Compuestos de (hetero)aril ciclopropilamina como inhibidores de LSD1**

30 Prioridad:

20.10.2011 EP 11382324
27.10.2011 EP 11382329
10.11.2011 US 201161558370 P
10.11.2011 US 201161558369 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2019

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 PEDEMONTE, MARC;
ESTIARTE MARTÍNEZ, MARÍA DE LOS ÁNGELES;
VALLS VIDAL, NURIA;
KURZ, GUIDO y
CASTRO PALOMINO LARIA, JULIO CESAR

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 715 294 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

Compuestos de (hetero)aril ciclopropilamina como inhibidores de LSD1

La invención se refiere a compuestos de (hetero)aril ciclopropilamina, particularmente compuestos de fórmula I, Ia, la-1, Ib e Ic, más particularmente compuestos de fórmula I y la, como se describen y definen en este documento, y a su uso en terapia, como p. ej., en el tratamiento o la prevención de un tipo de cáncer, una enfermedad neurológica o una infección vírica.

La expresión génica aberrante en tejido afectado en comparación con tejido normal es una característica común de muchas enfermedades humanas. Esto sucede en cáncer y en muchas enfermedades neurológicas caracterizadas por cambios en los patrones de expresión génica. Los patrones de expresión génica son controlados en múltiples niveles en la célula. El control de la expresión génica puede suceder a través de modificaciones del ADN: la metilación del promotor de ADN se asocia con supresión de la expresión génica. Varios inhibidores de metilación de ADN están aprobados para uso clínico, incluido el exitoso Vidaza™. Otra clase de modificaciones implican histonas que forman el andamio de proteína con el que se asocia normalmente al ADN (enrollado alrededor) en células eucariotas. Las histonas cumplen una función crucial en la organización del ADN, y el enrollado y desenrollado del ADN alrededor de las histonas es crítico para controlar la expresión génica – el ADN desenrollado típicamente no es accesible para la transcripción génica. Se ha descubierto una serie de modificaciones incluida la acetilación de histona, la metilación de lisina de histona, la metilación de arginina de histona, ubiquinilación de histona y sumoilación de histona, muchas de las cuales modifican la accesibilidad al ADN asociado por la maquinaria de transcripción de las células. Las marcas de histona sirven para reclutar diversos complejos de proteínas implicados en la transcripción y la represión. Cada vez más estudios describen un panorama complejo de la forma en que las distintas combinaciones de marcas de histona controlan la expresión de genes en el modo específico del tipo de célula, y se ha acuñado un nuevo término para capturar este concepto: el código de histonas.

La marca de histona prototípica es la acetilación de histonas. La histona acetil transferasa y las histona desacetilasas son las máquinas catalíticas implicadas en la modulación de esta marca de histona, aunque típicamente estas enzimas son partes de complejos de múltiples proteínas que contienen otras proteínas implicadas en la lectura y la modificación de marcas de histonas. Los componentes de estos complejos de proteínas son típicamente específicos del tipo de célula y típicamente comprenden reguladores, represores, co-represores de transcripción, represores asociados con la modulación de la expresión génica (p. ej., receptor de estrógenos o andrógenos). Los inhibidores de histona desacetilasa alteran el perfil de cromatina de acetilación de las histonas. Por consiguiente, los inhibidores de histona desacetilasa como Vorinostat (SAHA), Tricostatina A (TSA), y muchos otros han demostrado alterar la expresión génica en diversos modelos animales *in vitro* e *in vivo*. Clínicamente, los inhibidores de histona desacetilasa han demostrado actividad en el ámbito del cáncer y se están investigando para indicaciones oncológicas además de afecciones neurológicas y otras enfermedades.

Otra modificación que está implicada en la regulación de la expresión génica es la metilación de histonas que incluye metilación de lisina y arginina. Se ha demostrado recientemente que el estado de metilación de las lisinas de histona es importante para regular dinámicamente la expresión de genes.

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

Se sabe que los compuestos que contienen ciclopropilamina inhiben una serie de dianas importantes desde el punto de vista médico, incluidas amina oxidasas como Monoamina Oxidasa A (MAO-A; o MAOA), Monoamina Oxidasa B (MAO-B; o MAOB) y Desmetilasa-1 Específica de Lisina (LSD1). Se sabe que la Tranilcipromina (también conocida como 2-fenilciclopropilamina), que es el ingrediente activo de Parnate® y uno de los ejemplos más conocidos de una ciclopropilamina, inhibe todas estas enzimas. Dado que la inhibición de MAO-A puede causar efectos colaterales indeseados, sería conveniente identificar los derivados de ciclopropilamina que exhiben potente actividad inhibitoria de LSD1 a la vez que están desprovistos o tienen actividad inhibitoria de MAO-A sustancialmente reducida.

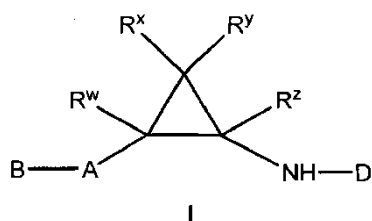
En vista de la falta de tratamientos adecuados para afecciones tales como cáncer y neurodegeneración, existe una fuerte necesidad de fármacos modificadores de enfermedad y de fármacos que funcionen inhibiendo nuevas dianas. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar inhibidores de LSD1, particularmente aquellos que inhiben selectivamente LSD1.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a la identificación de compuestos y su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades, como se define en detalle en las reivindicaciones. La invención da a conocer compuestos de

(hetero)aril ciclopropilamina, incluidos los compuestos de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic, y particularmente los compuestos I, Ia e Ia-1, como se describen y definen en este documento. La presente invención da a conocer particularmente un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic, y particularmente un compuesto de Fórmula I, Ia e Ia-1, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente un compuesto de Fórmula I, Ia o Ia-1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y sus usos para tratar enfermedades. Un uso del compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic es para tratar o prevenir el cáncer. Otro uso para el compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic es para inhibir LSD1. La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente un compuesto de Fórmula I, Ia o Ia-1, para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad humana. La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente a un compuesto de Fórmula I, Ia y Ia-1, para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer. La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente a un compuesto de Fórmula I, Ia y Ia-1, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurológica. La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, y particularmente a un compuesto de Fórmula I, Ia e Ia-1, para uso en el tratamiento o la prevención de una infección vírica.

Por consiguiente, la presente invención da a conocer un compuesto de Fórmula I:



en donde:

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

B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

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

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

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

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

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

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

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

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

cada R⁴ y cada R⁶ se seleccionan en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈;

5 cada R⁵ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

10 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈ e hidroxialquilo C₁₋₈, o R⁷ y R⁸ se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contienen otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico se oxidan opcionalmente para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presente, se oxidan opcionalmente para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO₂, y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R⁹ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada R¹⁰ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, ciclilo y ciclil-alquilo C₁₋₈, en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

15 cada R¹¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo y -NR¹²R¹³;

cada R¹² y cada R¹³ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

cada R¹⁴ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea; y

20 cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄;

con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

y en donde:

25 (i) se excluye 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol, o

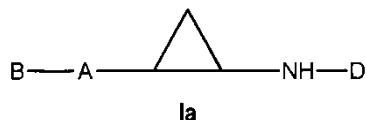
(ii) los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están en configuración trans, o

(iii) el compuesto es un estereoisómero ópticamente activo, o

(iv) el compuesto es para uso como medicamento.

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

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



en donde:

35 A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

40 E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²;

L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, alqueno C₁₋₄ o hetero-alqueno C₁₋₄;

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

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

(b) se enlaza a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ enlazando cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

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

15 cada R^1 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

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

20 cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-alqueno C_{1-4}-NR^7R^8$, $-alqueno C_{1-4}-NHOH$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-alqueno C_{1-4}-OH$ y $-alqueno C_{1-4}-CONR^7R^8$;

25 cada R^4 y cada R^6 se seleccionan en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ;

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

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

35 cada R^9 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

cada R^{10} se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , ciclilo y ciclil-alquilo C_{1-8} , en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

cada R^{11} se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, alcoxi C_{1-8} , hidroxilo y $-NR^{12}R^{13}$;

40 cada R^{12} y cada R^{13} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_{1-8} ; y

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

con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

45 2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y

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

y en donde:

(i) se excluye 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol, o

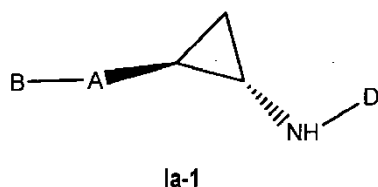
(ii) los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están en la configuración trans, o

(iii) el compuesto es un estereoisómero ópticamente activo, o

(iv) el compuesto es para uso como medicamento.

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

5 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula la como se definió anteriormente en donde los sustituyentes del resto ciclopropilo -A-B y -NH-D están en la configuración *trans*, es decir, un compuesto de fórmula **la-1**:



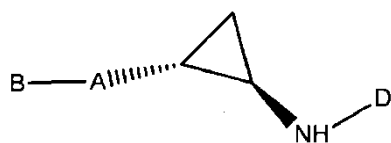
10 en donde los grupos y variables de fórmula **la-1**, incluidos A, B, D, E, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴, son como se definió anteriormente en relación con un compuesto de fórmula **la**, con la salvedad que se excluyan los siguientes compuestos:

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

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

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

15 La representación química precedente para un compuesto de fórmula la-1 no pretende indicar estereoquímica absoluta de los dos centros quirales en el anillo ciclopropilo, sino solamente su estereoquímica relativa (que es *trans*). Por lo tanto, un compuesto de fórmula la-1 podría asimismo representarse como



Un compuesto de fórmula la-1 por lo tanto se refiere a los isómeros *trans* ópticamente activos individuales, además de cualquier mezcla de estos.

20 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente en donde cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄, con la salvedad que por lo menos uno de R^w, R^x, R^y y R^z no sea hidrógeno; a ese compuesto se lo denomina compuesto de fórmula Ib en lo que sigue. En una realización más preferida, R^w se selecciona entre halo y alquilo C₁₋₄, preferiblemente entre fluoro y metilo, y cada R^x, R^y y R^z es hidrógeno. Un compuesto de fórmula I en donde R^w se selecciona entre halo y alquilo C₁₋₄, preferiblemente entre fluoro y metilo, y cada R^x, R^y y R^z es hidrógeno, se denomina compuesto de fórmula Ic en lo sucesivo.

25 También se incluyen dentro del alcance de la invención todos los isómeros, incluidos todos los estereoisómeros y sus mezclas, de los compuestos de fórmula I, la, la-1, Ib e Ic (como se definen en este documento). Todas las sales y todos los solvatos, preferiblemente sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula I, la, la-1, Ib e Ic se abarcan también dentro del alcance de la invención. Asimismo, todas las formas físicas (incluidas las formas amorfas y cristalinas) de cualquiera de dichos compuestos también se abarcan dentro del alcance de la invención. Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, la, la-1, Ib o Ic, respectivamente, se debe interpretar, a menos que se indique otra cosa, como una referencia a un compuesto de fórmula I, la, la-1, Ib o Ic (respectivamente), cualquiera de sus isómeros (incluido cualquier estereoisómero o mezclas de estos), cualquiera de sus sales (incluida cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables), cualquiera de sus solvatos (incluido cualquiera de sus solvatos farmacéuticamente aceptables), y cualquier forma física de estos.

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

40 Cualquier dibujo o fórmula química que se exponga en este documento está destinado a representar formas no marcadas así como también formas isotópicamente marcadas de los compuestos de la invención. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas expuestas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número másico. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno,

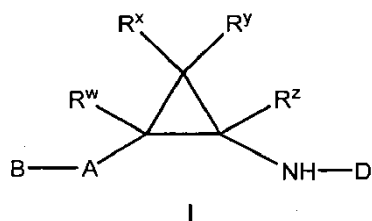
5 carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección u obtención de imágenes [tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computada por emisión de un solo fotón (SPECT)] incluidos ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármacos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan en una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosis. Se prefieren particularmente las formas deuteradas de los compuestos de la invención, es decir, un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb e lc anteriormente mencionado, en donde uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con deuterio. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden en general prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen a continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado. Además de la forma no marcada, todas las formas isotópicamente marcadas de los compuestos de fórmula I, la, la-1, lb e lc se incluyen dentro del alcance de la invención.

En un compuesto de fórmula I, la, lb o lc, los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están preferiblemente en la configuración *trans*.

20 Los compuestos de fórmula I, la, la-1, lb e lc son inhibidores potentes de LSD1 y por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad asociada con LSD1.

La invención da a conocer por lo tanto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



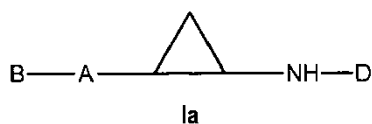
en donde los grupos y variables en la fórmula I, incluidos A, B, D, R^w , R^x , R^y y R^z , son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

30 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la



35 en donde los grupos y variables en la fórmula la, incluidos A, B y D, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En otra realización, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la-1



Ia-1

en donde los grupos y variables en la fórmula Ia-1, incluidos A, B y D, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

5 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

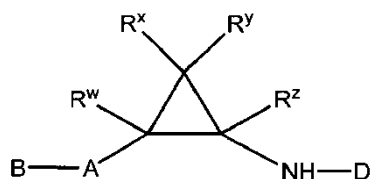
y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic, p. ej., para uso en las composiciones de la invención, se definen y describen en más detalle a continuación en este documento.

10 En otro aspecto, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad que comprende administrar a un paciente (preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se describió anteriormente o como se define en las realizaciones descritas a continuación) eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad. En una realización, dicha enfermedad es una enfermedad asociada con LSD1.

15 En un aspecto relacionado, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se describió anteriormente o como se define en las realizaciones descritas a continuación) para uso como medicamento. En una realización más específica, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con LSD1.

Por lo tanto, en una realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I



I

20 en donde los grupos y variables en la fórmula I, incluidos A, B, D, R^w, R^x, R^y y R^z, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

para uso como medicamento.

25 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula Ia



Ia

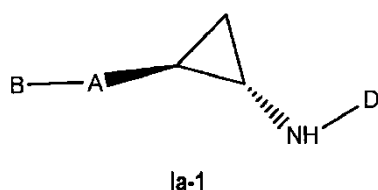
en donde los grupos y variables en la fórmula Ia, incluidos A, B y D, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

30 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

para uso como medicamento.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula Ia-1



en donde los grupos y variables en la fórmula Ia-1, incluidos A, B y D, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

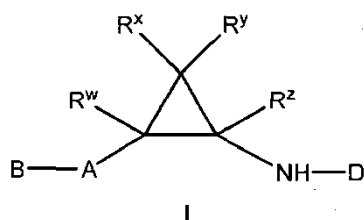
5 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

para uso como medicamento.

Incluso en otro aspecto, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para uso en un método para inhibir la actividad de LSD1 que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento, una cantidad de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic suficiente para inhibir la actividad de LSD1. Preferiblemente, el paciente es un ser humano. En un aspecto relacionado, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic como se define en este documento, para uso como inhibidor de LSD1. Las realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para uso en la presente invención son como se describen en más detalle a continuación.

En otro aspecto, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para uso en un método para tratar o prevenir cáncer, que comprende administrar a un paciente (preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o como se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) suficiente para tratar o prevenir dicho cáncer. En un aspecto relacionado, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para uso en un método para tratar o prevenir cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (p. ej., leucemia, incluida por ejemplo leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), o leucemia de células vellosas), linfoma y mieloma, que comprende administrar a un paciente (preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o como se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) suficiente para tratar o prevenir dicho cáncer. En un aspecto incluso más específico, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, cerebro, colorrectal, pulmón, mama, piel y 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 (p. ej., leucemia, incluida, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia de células vellosas). En un aspecto, el cáncer es cáncer de mama. En un aspecto específico, el cáncer es cáncer colorrectal. En un aspecto específico, el cáncer es linfoma. En un aspecto específico, el cáncer es mieloma. En una realización preferida, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic suficiente para tratar o prevenir dicho cáncer. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histonas. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona-3 lisina-4. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona-3 lisina-9. Si bien la presente invención se refiere tanto al tratamiento como a la prevención del cáncer, se prefiere particularmente el tratamiento del cáncer.

Por lo tanto, en una realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I para uso en un método para tratar o prevenir cáncer, que comprende administrar a un paciente (preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de Fórmula I

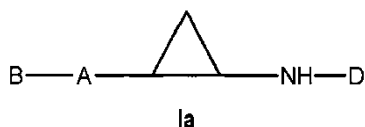


45 en donde los grupos y variables en la fórmula I, incluidos A, B, D, R^w, R^x, R^y y R^z, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

5 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula la para uso en un método para tratar o prevenir cáncer, que comprende administrar a un paciente (preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de Fórmula la

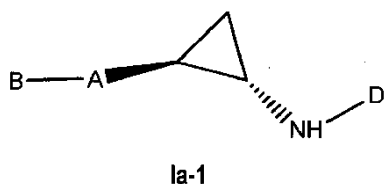


en donde los grupos y variables en la fórmula la, incluidos A, B y D, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

10 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula la-1 para uso en un método para tratar o prevenir cáncer, que comprende administrar a un paciente (preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de Fórmula la-1



15 en donde los grupos y variables en la fórmula la-1, incluidos A, B y D, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

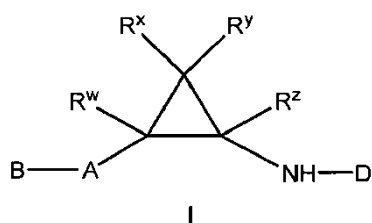
20 En un aspecto relacionado, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc (como se definió anteriormente o como se define en más detalle en las realizaciones de la presente invención), para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer. En otro aspecto relacionado, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc para uso en el tratamiento o la prevención de un cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (p. ej., leucemia, incluida, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia de células vellosas), linfoma y mieloma. En un aspecto más específico, dicho

25 cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, cerebro, colorrectal, pulmón, mama, piel y 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 (p. ej., leucemia, incluida, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia de células vellosas). 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.

30 En una realización preferida, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc suficiente para tratar o prevenir dicho cáncer. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona-3 lisina-4. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona-3 lisina-9.

40

Por lo tanto, en una realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I



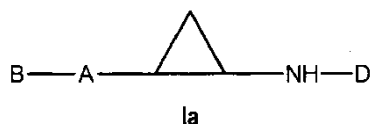
en donde los grupos y variables en la fórmula I, incluidos A, B, D, R^w, R^x, R^y y R^z, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

5 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula la



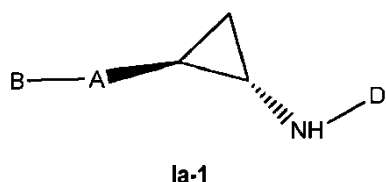
en donde los grupos y variables en la fórmula la, incluidos A, B y D, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

10 2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y

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

para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula la-1



15 en donde los grupos y variables en la fórmula la-1, incluidos A, B y D, son como se definió anteriormente, con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

20 para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

En otro aspecto, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad neurológica (p. ej., una enfermedad neurodegenerativa) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc (como se definió anteriormente o se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad neurológica. En un aspecto relacionado, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad neurológica en donde dicha enfermedad se selecciona entre depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal, particularmente entre depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy, que comprende administrar a un paciente (preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc (como se definió anteriormente o como se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad neurológica. En una realización preferida, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad neurológica. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, la, la-1, lb o lc es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente

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

5 En otro aspecto relacionado, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurológica (p. ej., una enfermedad neurodegenerativa). En una realización, dicha enfermedad neurológica se selecciona entre depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal,
10 particularmente depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy. En una realización preferida, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad neurológica. En un aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic es una cantidad suficiente para inhibir LSD1. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente
15 para modular los niveles de metilación de histona. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona-3 lisina-4. En otro aspecto preferido, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular los niveles de metilación de histona-3 lisina-9.

En otro aspecto, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para uso en un método para tratar o prevenir una infección vírica, que comprende administrar a un paciente que lo necesita (preferiblemente un ser humano), una cantidad de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o como se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) suficiente para tratar o prevenir dicha infección vírica. En un aspecto relacionado, la invención también da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o como se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) para uso en el tratamiento o la prevención de una infección vírica. En una realización específica, la infección vírica es una infección por herpesvirus. En una realización más específica, la infección por herpesvirus es causada por y/o asociada con un herpesvirus seleccionado entre VHS-1, VHS-2, y virus de Epstein-Barr. En otra realización, la infección vírica es causada por y/o asociada con VIH. En otra realización, la infección vírica es causada por y/o asociada con un Hepadnavirus (es decir, un virus de la familia *Hepadnaviridae*), particularmente el virus de Hepatitis B (VHB). En otra
20 realización, la infección vírica es causada por y/o asociada con un Flavivirus (es decir, un virus de la familia *Flaviviridae*), particularmente el virus de hepatitis C (VHC), virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus del Dengue o virus de la encefalitis japonesa, y más preferiblemente VHC. En una realización incluso más específica, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic para uso en un método para tratar o prevenir reactivación vírica después de la latencia, en donde el método comprende administrar a un individuo (preferiblemente un ser humano), un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o como se define en más detalle en las realizaciones descritas en este documento). Por consiguiente, la invención también da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o como se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) para uso en el tratamiento o la prevención de la reactivación vírica después de la latencia. En una realización específica, el virus que se reactiva es un herpesvirus. En una realización incluso más específica,
25 el herpesvirus que se reactiva se selecciona entre VHS-1, VHS-2, y virus de Epstein-Barr. Incluso en una realización más específica, el virus que se reactiva es VHS. En otra realización específica, el virus que se reactiva es VIH.

Incluso en otro aspecto, la invención da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o como se describe en más detalle en este documento) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. En una realización preferida, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre (p. ej., leucemia, incluida por ejemplo leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia de células vellosas), linfoma y mieloma.
30

Incluso en otro aspecto, la invención da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurológica (p. ej., una enfermedad neurodegenerativa). En una realización preferida, dicha enfermedad neurológica se selecciona entre depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal, particularmente entre depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy.
35

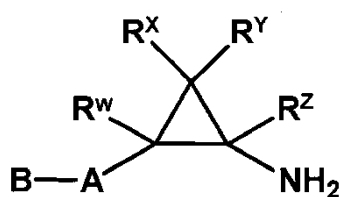
Incluso en otro aspecto, la invención da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección vírica. En una realización preferida, dicha infección vírica es una infección por herpesvirus (p. ej., una infección por herpesvirus causada por y/o asociada con un herpesvirus seleccionado entre VHS-1, VHS-2, y virus de Epstein-Barr) o una infección vírica causada por y/o asociada con VIH. En otra realización preferida, dicha infección vírica es causada por y/o asociada con un Hepadnavirus, particularmente virus de hepatitis B (VHB). En otra realización, dicha infección vírica es causada por
40

y/o asociada con un Flavivirus, particularmente virus de hepatitis C (VHC), virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus del Dengue o virus de encefalitis japonesa, y más preferiblemente VHC.

Incluso en otro aspecto, la invención da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (como se definió anteriormente o se define en las realizaciones descritas en más detalle en este documento) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de reactivación vírica después de la latencia. En una realización preferida, el virus reactivador es un herpesvirus (p. ej., VHS-1, VHS-2, o virus de Epstein-Barr), VHS, o VIH.

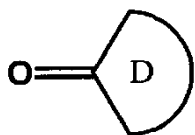
Incluso en otro aspecto, la invención da a conocer un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, en donde el método comprende seleccionar o proporcionar un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic como se define en este documento, y determinar la capacidad del compuesto de inhibir LSD1 MAO-A y/o MAO-B, en donde un compuesto que inhibe LSD1 hasta un grado mayor que MAO-A y/o MAO-B se identifica como un inhibidor selectivo de LSD1. El compuesto de este aspecto que es un inhibidor de LSD1 se puede usar para tratar una enfermedad, particularmente una enfermedad humana.

En otro aspecto, la invención da a conocer un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o su sal, que comprende someter a reacción un compuesto de fórmula II



II

en donde A, B, RW, RX, RY, RZ tienen el significado descrito anteriormente en relación con un compuesto de fórmula I, con un compuesto de fórmula III



III

en donde D tiene el significado descrito anteriormente en relación con un compuesto de fórmula I y en donde el grupo(s) R³ en el anillo D está opcionalmente protegido con un grupo protector, en presencia de un agente reductor, seguido de eliminación de cualquier grupo protector que pueda estar presente. El agente reductor puede ser, p. ej., un borohidruro, tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

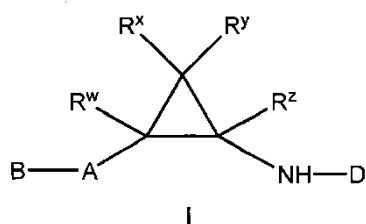
A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnico-científicos utilizados en este documento tienen el significado que entiende habitualmente el experto en la técnica a la cual pertenece la invención. Si bien se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en este documento en la práctica o los ensayos de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. En caso de conflicto, regirá la presente memoria, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no tienen como fin ser limitativos.

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

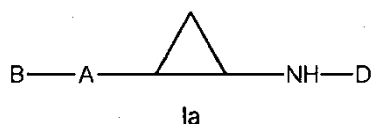
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la identificación de compuestos y su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades. La presente invención da a conocer compuestos de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y su uso para tratar enfermedades. Un uso de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic es para tratar cáncer.

La presente invención da a conocer un compuesto de Fórmula I



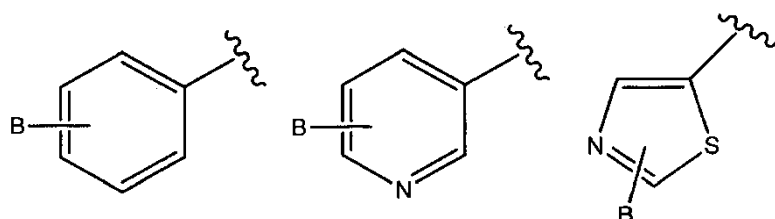
En un compuesto de fórmula I, cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} . En una realización, cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, fluoro y alquilo C_{1-4} , preferiblemente entre hidrógeno, fluoro y metilo. En otra realización, cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y fluoro. En otra realización, R^w es fluoro y cada R^x , R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; preferiblemente, R^w es fluoro y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno. En otra realización, R^z es fluoro y cada R^w , R^x y R^y se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; preferiblemente, R^z es fluoro y cada R^w , R^x y R^y es hidrógeno. En otra realización, R^w y R^z son fluoro, y cada R^x y R^y se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; preferiblemente, R^w y R^z son fluoro y cada R^x y R^y es hidrógeno. En una realización preferida, R^w se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} , preferiblemente entre hidrógeno, fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno. En una realización más preferida, cada R^w , R^x , R^y y R^z es hidrógeno. Un compuesto de fórmula I en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z es hidrógeno es un compuesto de fórmula Ia, que puede representarse de la siguiente manera:



En otra realización, en un compuesto de fórmula I, cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} con la salvedad que por lo menos uno no es hidrógeno, este es un compuesto de fórmula Ib. En una realización más preferida, R^w se selecciona entre halo y alquilo C_{1-4} , preferiblemente fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno. Un compuesto de fórmula I, en donde R^w se selecciona entre halo y alquilo C_{1-4} , preferiblemente fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno, es un compuesto de fórmula Ic. Preferiblemente, en un compuesto de fórmula Ic, R^w es metilo.

En un compuesto de fórmula I, **Ia**, **Ia-1**, **Ib** o **Ic**, el grupo A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En una realización, A es fenilo o naftilo, en donde dicho fenilo o dicho naftilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En una realización específica, A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En otra realización específica, A es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En otra realización, A es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Como se indicó anteriormente, A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Preferiblemente, A es fenilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Más preferiblemente, A es fenilo, piridilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, en donde A (es decir dicho fenilo, dicho piridilo, dicho tiofenilo, dicho pirrolilo, dicho furanilo o dicho tiazolilo) está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Más preferiblemente, A es fenilo, piridilo, tiazolilo o tiofenilo, en donde A (es decir, dicho fenilo, dicho piridilo, dicho tiazolilo o dicho tiofenilo) está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

Incluso más preferiblemente, A es fenilo, piridilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . Incluso más preferiblemente, A es fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo, como se muestra a continuación:



en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En una realización, A es fenilo o piridilo, preferiblemente fenilo o 3-piridilo. En otra realización, A es fenilo. En otra realización, A es piridilo, preferiblemente 3-piridilo. En otra realización, A es tiazolilo, preferiblemente 5-tiazolilo. En una realización, A tiene 0, 1 o 2 sustituyentes R^1 . En otra realización, A tiene 0 o 1 sustituyente R^1 . En otra realización, A tiene 0 sustituyente R^1 . En otra realización, A tiene 1 o 2 sustituyentes R^1 . En otra realización, A tiene 1 sustituyente R^1 . En las realizaciones anteriormente mencionadas, en donde A tiene 0, 1 o 2 sustituyentes R^1 , se define el número total de sustituyentes R^1 , incluida la posibilidad de que B puede ser R^1 . Por consiguiente, si A tiene 0 sustituyentes R^1 , entonces B no es R^1 .

En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, B es hidrógeno, R¹ o -L-E. En una realización, B es -L-E. En una realización preferida, B es hidrógeno o R¹. En otra realización preferida, B es hidrógeno. En otra realización, B es R¹.

En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R². En una realización, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R². En otra realización, E es un grupo heteroarilo como se definió anteriormente (p. ej., piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, imidazolilo o bencimidazolilo), opcionalmente sustituido con uno o más R². Preferiblemente, E es fenilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R². En una realización, E tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R². En otra realización, E tiene 0, 1 o 2 sustituyentes R². En otra realización, E tiene 0 o 1 sustituyente R². En otra realización, E tiene 0 sustituyentes R². En otra realización, E tiene 1 sustituyente R². Preferiblemente, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R². En una realización, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R². En otra realización, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R². En otra realización, E es fenilo opcionalmente sustituido con un R². En otra realización, E es fenilo. En otra realización, E es fenilo sustituido con uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos, R². En otra realización preferida, E es heteroarilo (como se definió anteriormente), preferiblemente heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente uno, dos o tres) R². En una realización, E es heteroarilo (como se definió anteriormente), preferiblemente heteroarilo monocíclico. En otra realización, E es heteroarilo (como se definió anteriormente) (preferiblemente heteroarilo monocíclico), que está sustituido con uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos, R².

En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, alquileo C₁₋₄ o hetero-alquileo C₁₋₄. Preferiblemente, dicho hetero-alquileo C₁₋₄ es -(CH₂)_x-NH- o -(CH₂)_x-O-, en donde x es 1, 2, 3 o 4; incluso más preferiblemente, dichos grupos -(CH₂)_x-NH- o -(CH₂)_x-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -(CH₂)_x-. Más preferiblemente, dicho hetero-alquileo C₁₋₄ es -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En una realización, L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-, CH₂-CH₂-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-. En una realización preferida, L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-. En una realización más preferida, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-. Incluso en una realización más preferida, L es un enlace o -CH₂-O-. En otra realización más preferida, L es un enlace. En otra realización, L es -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, alquileo C₁₋₄ o hetero-alquileo C₁₋₄; preferiblemente, L es -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-, CH₂-CH₂-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-; más preferiblemente L es -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-; incluso más preferiblemente L es -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-; y particular y preferiblemente L es -CH₂-O-. Preferiblemente, en todas estas realizaciones, dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En una realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al átomo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace o -CH₂-O-, en donde el grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es un enlace. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo

menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N; y L es un enlace. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es -CH₂O-, en donde el grupo -CH₂O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es -CH₂O-, en donde el grupo -CH₂O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es heteroarilo que es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N (preferiblemente heteroarilo monocíclico, más preferiblemente piridinilo), en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es -CH₂O-, en donde el grupo -CH₂O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, alquileo C₁₋₄ o -CH₂NH-, y más preferiblemente L es -O-, -NH- o -CH₂NH- en donde el grupo -CH₂NH- está unido al anillo A a través del átomo N y al anillo E a través del grupo -CH₂-. En otra realización, B es -L-E; E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²; y L es -NH- o -CH₂NH-, en donde el grupo -CH₂NH- está unido al anillo A a través del átomo N y al anillo E a través del grupo -CH₂-

En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea. Cuando hay más de un sustituyente R¹ como sustituyente en el anillo A, pueden ser iguales o diferentes. En una realización, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo), preferiblemente cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo) y alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi). En otra realización, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R² se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea. Cuando hay más de un R² como sustituyente en el anillo E, pueden ser iguales o diferentes. En una realización, cada R² se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, ciclilo, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida y alcoxi C₁₋₈. Preferiblemente, cada R² se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, ciclilo, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, N-sulfonamido y alcoxi C₁₋₈; más preferiblemente, cada R² se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, N-sulfonamido y alcoxi C₁₋₈. En otra realización, cada R² se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halo (por ejemplo fluoro o cloro), halo-alquilo C₁₋₈ (por ejemplo, trifluorometilo) y sulfonamida (preferiblemente, N-sulfonamido). En otra realización, cada R² se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈ y N-sulfonamido. En otra realización, cada R² se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈ y -NR'SO₂R (en donde R y R' son como se define a continuación; preferiblemente, R' es H y R es alquilo C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo) o R' es H y R es fenilo opcionalmente sustituido). En otra realización, cada R² se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈ y -NHSO₂R (en donde R es alquilo C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo o 4-aminofenilo), heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo piperazin-1-ilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-piridilo o 6-amino-3-piridilo)). En otra realización, cada R² se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halo y halo-alquilo C₁₋₈. En otra realización, cada R² se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halo y halo-alquilo C₁₋₄. En otra realización, cada R² se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, cloro, fluoro o trifluorometilo. En otra realización, el anillo E se sustituye con un R² y dicho R² es -NHSO₂R, en donde R es alquilo C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo o 2-cianofenilo), heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo piperazin-1-ilo), o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-piridilo o 6-amino-3-piridilo).

En un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic, D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo opcionalmente:

5 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

10 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos (es decir, formando un espiro ciclo), y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

15 El grupo cicloalquilo en D está por lo tanto siempre sustituido con uno o dos grupos R³, que pueden ser iguales o diferentes y que se pueden disponer en cualquier posición disponible del grupo cicloalquilo, preferiblemente en distintos átomos C del anillo, pero preferiblemente no en el átomo C que une dicho grupo cicloalquilo con el resto de la molécula. Preferiblemente, el grupo R³ (o uno de los dos grupos R³, si están presentes dos grupos R³) se dispone en el átomo C más opuesto al átomo C que une el grupo cicloalquilo con el resto del compuesto de fórmula I, en donde
20 esto significa una disposición de tipo "1,4" o "para" para los anillos ciclobutilo y ciclohexilo y una disposición de tipo "1,3" o "meta" para los anillos ciclopentilo y cicloheptilo. En una realización preferida, hay un solo grupo R³ en el grupo cicloalquilo. Dicho grupo cicloalquilo puede tener uno o más sustituyentes adicionales R⁴, que pueden ser iguales o diferentes y que se pueden disponer en cualquier posición disponible del grupo cicloalquilo. Adicionalmente, el grupo cicloalquilo se puede condensar a un segundo anillo, o formar estructuras puente o espiro, como se definió en más
25 detalle en lo precedente.

En una realización, D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, preferiblemente un grupo ciclohexilo, en donde dicho grupo cicloalquilo (preferiblemente ciclohexilo) tiene uno o dos sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo (preferiblemente, ciclohexilo) está
30 opcionalmente condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵.

En una realización preferida, D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, preferiblemente un grupo ciclohexilo, en donde dicho grupo cicloalquilo (preferiblemente, ciclohexilo) tiene uno o más sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

35 En una realización más preferida, D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, preferiblemente un grupo ciclohexilo, en donde dicho grupo cicloalquilo (preferiblemente ciclohexilo) tiene un sustituyente R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

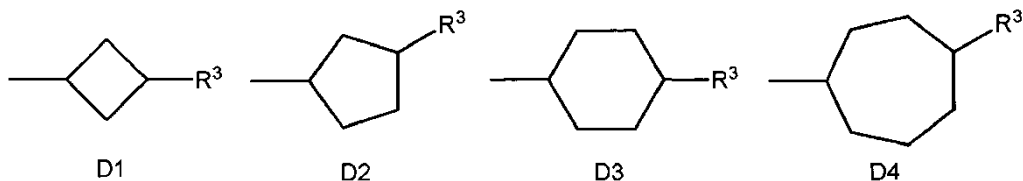
Incluso en una realización más preferida, D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, preferiblemente un grupo ciclohexilo, en donde dicho grupo cicloalquilo (preferiblemente ciclohexilo) tiene un sustituyente R³.

40 En otra realización, D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, preferiblemente un grupo ciclohexilo, en donde dicho grupo cicloalquilo (preferiblemente ciclohexilo) tiene uno dos sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo (preferiblemente ciclohexilo) está condensado a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos
45 seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵.

En otra realización, D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, preferiblemente un grupo ciclohexilo, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde dicho grupo cicloalquilo está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma
50 independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

En otra realización, D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, preferiblemente un grupo ciclohexilo, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos
55 seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

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



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 están opcionalmente sustituidos con otro R^3 y están opcionalmente sustituidos con uno o más R^4 , en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1 opcionalmente:

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

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

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

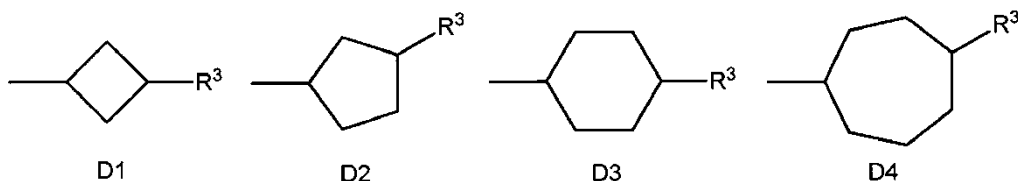
15 (a) está condensado a un fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno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

20 (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

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

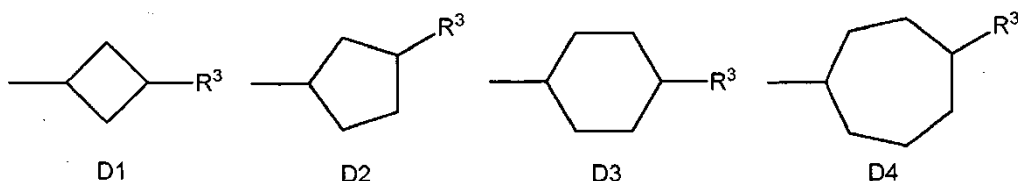
Se ha de entender que el enlace al opuesto de R^3 que se muestra en las fórmulas D1, D2, D3 y D4 anteriores ilustra el punto de sujeción del grupo respectivo D1, D2, D3 o D4 al resto del compuesto de la Fórmula I, **1a**, **1a-1**, **1b** o **1c**.

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



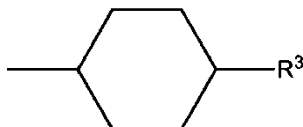
en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 están opcionalmente sustituidos con un R^3 adicional y están opcionalmente sustituidos con uno o más R^4 .

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



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴.

En una realización más preferida, D es



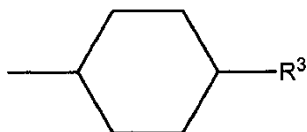
- 5 en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con otro R³ adicional y está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D opcionalmente:

(a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

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

Incluso en una realización más preferida, D es



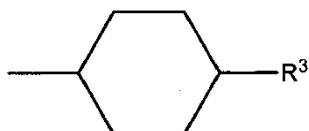
- 20 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

(a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

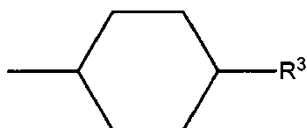
- 30 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo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

Incluso en una realización más preferida, D es

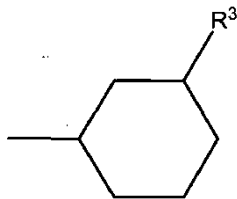


- 35 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

En una realización particularmente preferida, D es

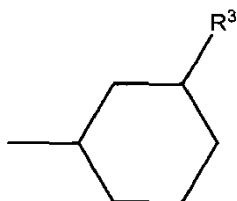


En otra realización, D es un grupo de fórmula



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

En otra realización, D es un grupo de fórmula.



5

- En un compuesto de fórmula I, **la, la-1, lb o lc**, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-OH y -alquileo C₁₋₄-CONR⁷R⁸. Cuando R³ es oxo (es decir, un grupo de fórmula =O), entonces no puede haber otro sustituyente (o bien R³, si está presente un segundo R³, o R⁴) en esa posición, es decir, en el átomo C en el cual está dispuesto el grupo oxo. Se ha de entender también que, si R³ en cualquiera de las fórmulas D1, D2, D3 o D4 precedentes es oxo (es decir, =O), entonces este grupo oxo se une al respectivo anillo cicloalquilo a través de un doble enlace carbono a carbono. En una realización preferida, hay solamente un R³ en un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc.
- 15 En una realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-OH y -alquileo C₁₋₄-CONR⁷R⁸. En una realización preferida, hay solamente un R³.
- 20 En otra realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸ y -alquileo C₁₋₄-OH. En una realización preferida, hay solamente un R³.
- 25 En otra realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸ y -alquileo C₁₋₄-OH. En una realización preferida, hay solamente un R³.
- 30 En otra realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R³.
- En otra realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R³.
- En otra realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R³.
- 35 En otra realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R³.
- En otra realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R³.
- 40 En otra realización, cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R³.

En otra realización, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

- 5 En otra realización, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-OH$ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

- 10 En otra realización, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-C_{1-4}$ alquileno- $-NR^7R^8$ y $-$ alquileno C_{1-4} - $-OH$. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alquileno- $-NR^7R^8$ y $-$ alquileno C_{1-4} - $-OH$. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

En otra realización, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-OH$ y oxo. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

- 15 En otra realización, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$ y $-OH$. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

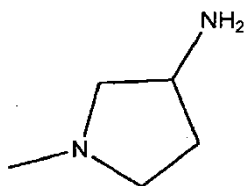
En una realización preferida, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$ y $-$ alquileno C_{1-4} - $-NR^7R^8$. Preferiblemente, dicho $-$ alquileno C_{1-4} - $-NR^7R^8$ es $-$ alquileno C_{1-2} - $-NR^7R^8$. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

- 20 En una realización más preferida, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$. En una realización preferida, hay solamente un R^3 .

- 25 En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^4 y cada R^6 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} . Preferiblemente, cada R^4 y cada R^6 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo y alcoxi C_{1-8} . Más preferiblemente, cada R^4 y cada R^6 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-4} , halo y alcoxi C_{1-4} .

- 30 En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^7 y cada R^8 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxi-alquilo C_{1-8} , o R^7 y R^8 se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico se oxidan opcionalmente para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, se oxidan opcionalmente para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} . Preferiblemente, los grupos alquilo indicados anteriormente, o bien como un grupo o parte de un grupo (p. ej., en un $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} o hidroxi-alquilo C_{1-8}) son alquilo C_{1-4} , más preferiblemente alquilo C_{1-2} . En una realización, cada R^7 y cada R^8 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} (preferiblemente H_2N -alquilo C_{1-8}) e hidroxi-alquilo C_{1-8} ; preferiblemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} (preferiblemente H_2N -alquilo C_{1-4}) e hidroxi-alquilo C_{1-4} , y más preferiblemente cada R^7 y cada R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} (preferiblemente H_2N -alquilo C_{1-2}) e hidroxi-alquilo C_{1-2} . En una realización preferida, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

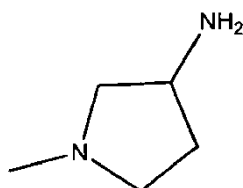
- 40 En otra realización, R^7 y R^8 se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} . En una realización específica, $-NR^7R^8$ es un grupo de fórmula:



En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^9 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} . En una realización preferida, cada R^9 es hidrógeno.

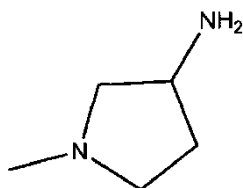
5 En un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, cada R^{10} se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , ciclilo y cicliil-alquilo C_{1-8} , en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho cicliil-alquilo C_{1-8} (es decir, cualquiera de los grupos ciclilo anteriormente mencionados, incluido también el grupo ciclilo que forma parte del grupo cicliil-alquilo C_{1-8}) está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . En una realización, cada R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-8} y ciclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , preferiblemente cada R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y arilo (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . En otra realización, cada R^{10} es alquilo C_{1-8} , por ejemplo alquilo C_{1-4} . En otra realización, cada R^{10} es ciclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , por ejemplo arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} , preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} . Los grupos anteriormente mencionados opcionalmente sustituidos con uno o más R^{14} pueden, p. ej., sustituirse con uno, dos o tres R^{14} .

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



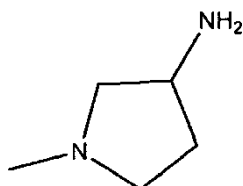
15 En un aspecto específico de la realización anterior, hay un R^3 y dicho R^3 se selecciona entre $-NH_2$ y $-\text{alquileo } C_{1-4}-NH_2$, preferiblemente entre $-NH_2$ y $-\text{alquileo } C_{1-2}-NH_2$ (p. ej., $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-NH_2$ o $-CH(CH_3)-NH_2$).

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



En otra realización, hay un R^3 y dicho R^3 es $-NH_2$.

En otra realización, hay un R^3 y dicho R^3 es un grupo de fórmula:



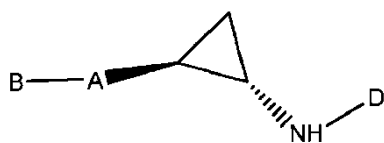
20 En las realizaciones anteriores además de todas las realizaciones de los compuestos de la invención descritos a continuación, se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

25 Preferiblemente, en las realizaciones anteriores, además de todas las realizaciones de los compuestos de la invención descritos a continuación, se excluye el compuesto 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol.

30 Los sustituyentes del resto ciclopropilo $-A-B$ y $-NH-D$ en un compuesto de fórmula **I**, **la**, **lb** o **lc** están preferiblemente en la configuración *trans*. Por lo tanto, en una realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** (incluido un compuesto **la**, **lb** o **lc**) en donde los grupos $-A-B$ y $-NH-D$ están en la configuración *trans*. En una realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **la** en donde los grupos $-A-B$ y $-NH-D$ están en la configuración *trans*, que es un compuesto de fórmula **la-1**:



la-1

en donde los grupos y variables de fórmula **la-1**, incluidos A, B, D, E, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴, son como se definió anteriormente en relación con un compuesto de fórmula **I** e **la** y en las diversas realizaciones preferidas para un compuesto de fórmula **I** e **la** anteriormente descrito. La representación química anterior para un compuesto de fórmula **la-1** no pretende indicar la estereoquímica absoluta de los dos centros quirales en el anillo ciclopropilo, sino solamente su estereoquímica relativa (que es trans). Por lo tanto, un compuesto de fórmula **la-1** en consecuencia se refiere a isómeros trans individuales ópticamente activos además de mezclas de isómeros trans.

5 En una realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, fluoro y alquilo C₁₋₄, preferiblemente entre hidrógeno, fluoro y metilo

10 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y fluoro.

15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde R^w es fluoro y cada R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄; preferiblemente, R^w es fluoro y cada R^x, R^y y R^z es hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde R^z es fluoro y cada R^w, R^x y R^y se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄; preferiblemente, R^z es fluoro y cada R^w, R^x y R^y es hidrógeno.

20 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde R^w y R^z son fluoro y cada R^x y R^y se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄; preferiblemente, R^w y R^z son fluoro y cada R^x y R^y es hidrógeno.

En una realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde R^w se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄, preferiblemente entre hidrógeno, fluoro y metilo, y cada R^x, R^y y R^z es hidrógeno.

25 En una realización más preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde cada R^w, R^x, R^y y R^z es hidrógeno, es decir, un compuesto de fórmula **la**:

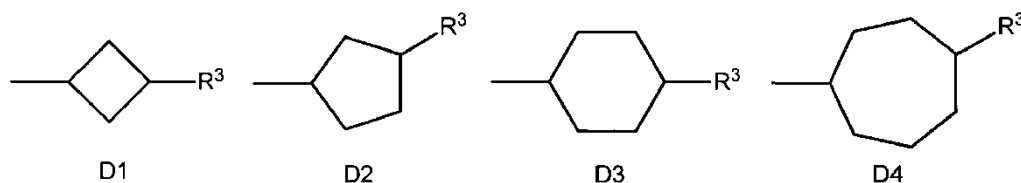


la

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄ con la salvedad de que por lo menos uno no sea hidrógeno, es decir, un compuesto de fórmula **lb**.

30 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I** en donde R^w se selecciona entre halo y alquilo C₁₋₄, preferiblemente entre fluoro y metilo, y cada R^x, R^y y R^z es hidrógeno, es decir, un compuesto de fórmula **lc**. Preferiblemente, en un compuesto de fórmula **lc** R^w es metilo.

35 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula **I**, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde D se selecciona entre D1, D2, D3 y D4:



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 están opcionalmente sustituidos con un R³ adicional y están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo

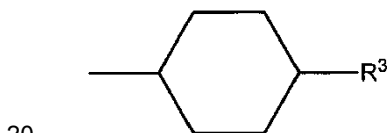
ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 opcionalmente:

5 (a) están condensados a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 (la opción (a) aplica solamente a D2, D3 y D4 pero no a D1); o

10 (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

15 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une con el grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

En una realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula **I**, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde D es



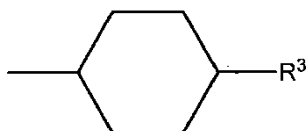
en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con otro R^3 y está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D opcionalmente:

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

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

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

35 En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula **I**, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula **I**, **la**, o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde D es



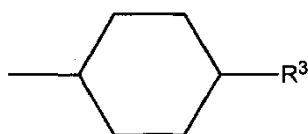
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo opcionalmente:

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

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

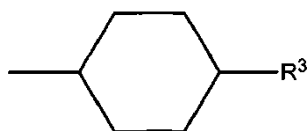
(c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une con el grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

5 En una realización más preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde D es

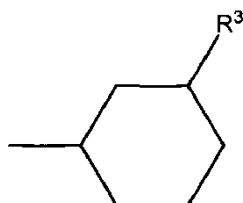


10 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

Incluso en una realización más preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde D es

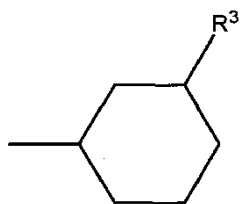


15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde D es



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

20 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde D es

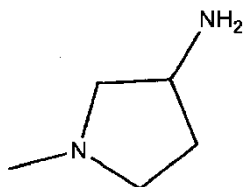


25 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **a**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **a** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸ y -alquileo C₁₋₄-OH.

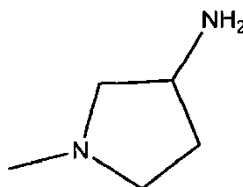
30 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸ y -alquileo C₁₋₄-OH.

35

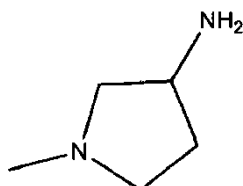
5 realización específica, R^7 y R^8 se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R^{11} , y preferiblemente $-NR^7R^8$ es un grupo de fórmula:



10 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, oxo, -alquileo $C_{1-4}-NR^7R^8$ y alquileo $C_{1-4}-OH$. En una realización más específica, cada R^7 y cada R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; preferiblemente, cada R^7 y cada R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferiblemente cada R^7 y cada R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , e incluso más preferiblemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R^7 y R^8 se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R^{11} , y preferiblemente $-NR^7R^8$ es un grupo de fórmula:

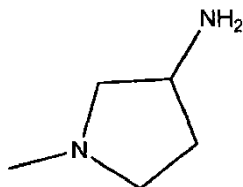


25 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$ y $-OH$. En una realización más específica, cada R^7 y cada R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; preferiblemente, cada R^7 y cada R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} , más preferiblemente cada R^7 y cada R^8 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-2} e hidroxialquilo C_{1-2} , e incluso más preferiblemente R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R^7 y R^8 se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R^{11} , y preferiblemente $-NR^7R^8$ es un grupo de fórmula:

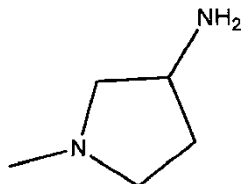


40 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$ y -alquileo $C_{1-4}-NR^7R^8$, preferiblemente entre $-NR^7R^8$ y -alquileo $C_{1-2}-NR^7R^8$. En una realización más específica, cada R^7 y cada R^8 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; preferiblemente, cada R^7 y cada R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $R^{12}R^{13}N$ -

- alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄, más preferiblemente cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₂, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₂ e hidroxialquilo C₁₋₂, e incluso más preferiblemente R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R⁷ y R⁸ se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO₂, y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R¹¹, y preferiblemente -NR⁷R⁸ es un grupo de fórmula:



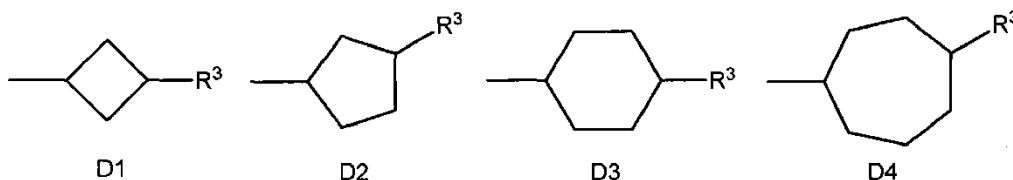
- En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸. En una realización más específica, cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈ e hidroxialquilo C₁₋₈; preferiblemente cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄, más preferiblemente cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₂, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₂ e hidroxialquilo C₁₋₂, e incluso más preferiblemente R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno. En otra realización específica, R⁷ y R⁸ se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO₂, y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) R¹¹, y preferiblemente -NR⁷R⁸ es un grupo de fórmula:



- En una realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc**, incluido un compuesto I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** como se define en las realizaciones específicas descritas en este documento, en donde hay solamente un sustituyente R³ en el anillo D.

- En una realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, **la**, **la-1**, **lb** o **lc** (preferiblemente un compuesto de fórmula I, **la** o **la-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **la** o **la-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **la-1**) en donde:

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



- en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 están opcionalmente sustituidos con un R³ adicional y están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 opcionalmente:

- (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵ (la opción (a) aplica solamente a D2, D3 y D4 pero no a D1); o

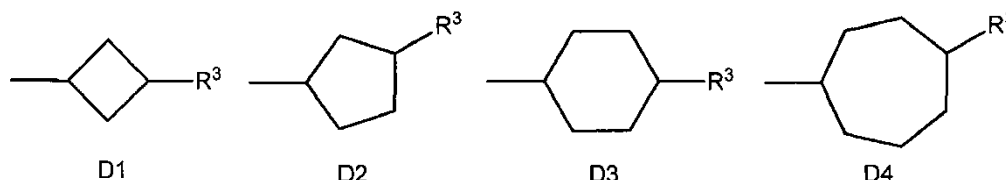
(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

- 5 (c) están unidos a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo está unido al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

10 cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}-NHOH$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}-OH$ y $-alquileo\ C_{1-4}-CONR^7R^8$. Más preferiblemente, hay solamente un grupo R^3 .

- 15 En una realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

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



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

- 25 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 (la opción (a) rige solamente para D2, D3 y D4 pero no para D1); o

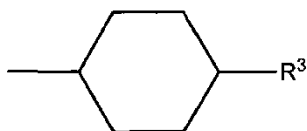
- 30 (b) está unidos a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

- 35 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une con el grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; y

- 40 cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$ y $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$. Más preferiblemente, hay solamente un grupo R^3 . En una realización preferida, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

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

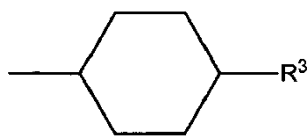
(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2, y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

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

15 cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}-NHOH$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}-OH$ y $-alquileo\ C_{1-4}-CONR^7R^8$. Más preferiblemente, hay solamente un grupo R^3 .

20 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

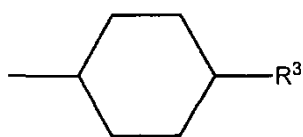
30 (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

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

cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$ y oxo. Más preferiblemente, hay solamente un grupo R^3 .

40 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

(a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

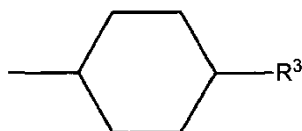
5 (b) está unido a un grupo enlazador -(C(R^a)₂)_p- que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

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

cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸ y -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸. Más preferiblemente, hay solamente un grupo R³. En una realización preferida, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno.

15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

(a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

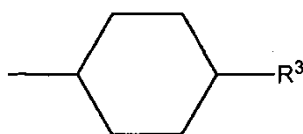
25 (b) está unido a un grupo enlazador -(C(R^a)₂)_p- que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

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

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

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

45 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

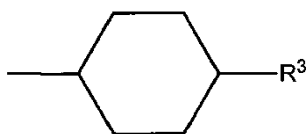
(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

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

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

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

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

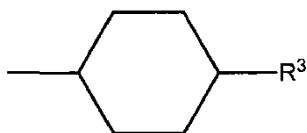
(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

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

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

30 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

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

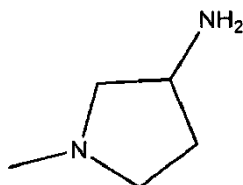
40 (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo), en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente

entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al grupo cicloalquilo (es decir, el anillo ciclohexilo) mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; y

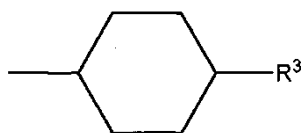
R³ es -NR⁷R⁸.

- 5 En la realización anterior, R³ es preferiblemente -NH₂. En otra realización preferida, R³ es



En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 10 D es

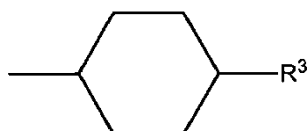


en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y

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

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 20 D es

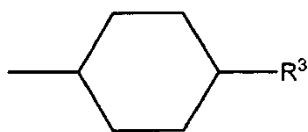


en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y

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

- 25 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es

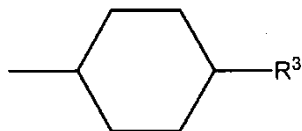


- 30 en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y

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

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

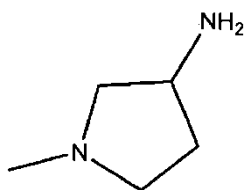
D es



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

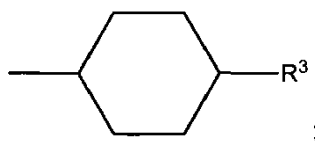
R³ es -NR⁷R⁸.

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



En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es

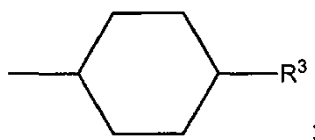


y

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

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es

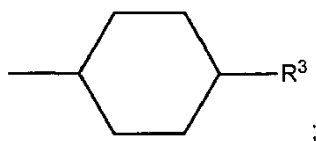


y

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

En una realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es

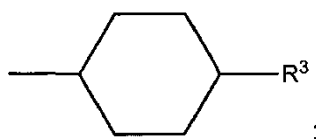


y

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

- 5 En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

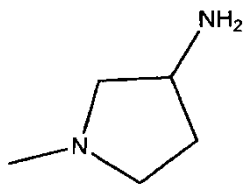
D es



y

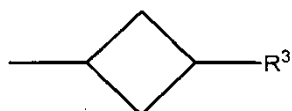
- 10 R³ es -NR⁷R⁸.

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



- 15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es

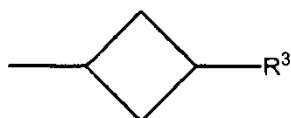


en donde el anillo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y

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

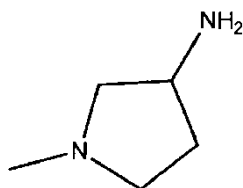
- 20 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



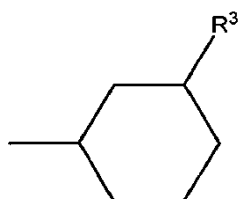
- 25 en donde el anillo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y

R³ es -NR⁷R⁸. En esta realización, R³ es preferiblemente -NH₂. En otra realización preferida, R³ es



En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

5 D es

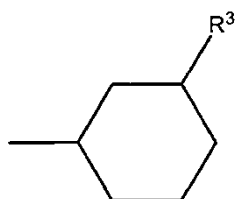


en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; y

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

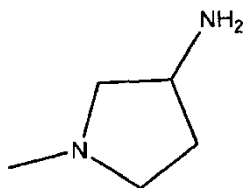
10 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

15 R³ es -NR⁷R⁸. En esta realización, R³ es preferiblemente -NH₂. En otra realización preferida, R³ es



20 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno o dos) R¹. En una realización más preferida, A es fenilo, naftilo, piridilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹. Más preferiblemente, A es fenilo, naftilo, piridilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹. Incluso más preferiblemente, A es fenilo, 2-naftilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹. En una realización, A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹. En otra realización, A es naftilo, preferiblemente 2-naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más R¹. En otra realización, A es piridilo, preferiblemente 3-piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más R¹. En otra realización, A es tiazolilo, preferiblemente 5-tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R¹.

30 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde A es fenilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno o dos) R¹. En una realización más preferida, A

es fenilo, piridilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹. Más preferiblemente, A es fenilo, piridilo o tiazolilo, en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹. En una realización, A es fenilo. En otra realización, A es 3-piridilo. En otra realización, A es 5-tiazolilo.

5 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde A es naftilo (p. ej., 2-naftilo) opcionalmente sustituido con uno o más R¹.

10 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde A es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R¹.

15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

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

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

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

20 L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

25 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

B es hidrógeno o R¹.

30 En la realización anterior, preferiblemente cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆,

35 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

A es fenilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

40 B es hidrógeno o R¹.

45 En la realización anterior, preferiblemente cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato, y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆,

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

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

B es hidrógeno o R¹.

- 5 En la realización anterior, preferiblemente cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

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

B es hidrógeno o R¹.

- 15 En la realización anterior, preferiblemente cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 20 A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 25 A es fenilo, piridilo o tiazolilo (preferiblemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo); y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 30 A es fenilo; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 35 A es naftilo; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

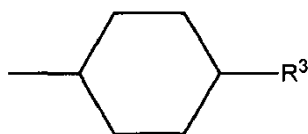
- 40 A es heteroarilo monocíclico; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 45 A es fenilo o heteroarilo monocíclico (preferiblemente fenilo, piridilo o tiazolilo, y más preferiblemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

- B es -L-E. En la realización anterior, preferiblemente L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al átomo E a través del grupo -CH₂-.
- 5 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula **I**, **Ia** o **Ia-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia** o **Ia-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia-1**) en donde:
- 10 A es fenilo o piridilo (preferiblemente fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y
- B es -L-E. En la realización anterior, preferiblemente L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N o el átomo O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.
- 15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula **I**, **Ia** o **Ia-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia** o **Ia-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia-1**) en donde:
- 20 A es fenilo; y
- B es -L-E. En la realización anterior, preferiblemente L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.
- 25 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula **I**, **Ia** o **Ia-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia** o **Ia-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia-1**) en donde:
- 30 A es 3-piridilo; y
- B es -L-E. En la realización anterior, preferiblemente L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.
- 35 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula **I**, **Ia** o **Ia-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia** o **Ia-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia-1**) en donde:
- 40 A es 3-piridilo; y
- B es -L-E;
- L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde los grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-; y
- 45 E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R². En una realización específica, cada R² se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈ y N-sulfonamido.
- 50 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula **I**, **Ia** o **Ia-1**, más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia** o **Ia-1**, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula **Ia-1**) en donde:
- D es



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

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

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

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

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

15 B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

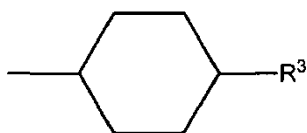
E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

L es un enlace, -O-, -NH-, $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$, en donde dichos grupos $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-O-$ se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo $-CH_2-$. Preferiblemente, L es un enlace o $-CH_2-O-$, en donde dicho grupo $-CH_2-O-$ se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo $-CH_2-$.

20

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

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

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

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

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

B es hidrógeno o R^1 .

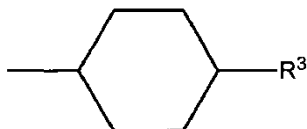
40 En la realización anterior, preferiblemente cada R^1 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo),

halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

5

D es



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

10 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

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

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

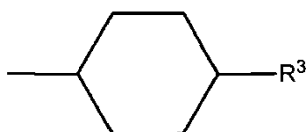
B es hidrógeno o R¹.

En la realización anterior, preferiblemente cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, haloC₁₋₈ alcoxi, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

25

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

30



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

35 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

40 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

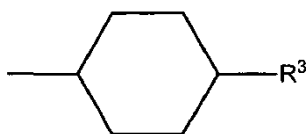
A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

B es hidrógeno o R¹.

- 5 En la realización anterior, preferiblemente cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

- 10 D es



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

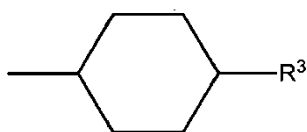
- 15 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o
- (b) está unido a un grupo enlazador -(C(R^a)₂)_p- que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o
- 20 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico (preferiblemente fenilo, naftilo, piridilo o tiazolilo); y

B es hidrógeno.

- 25 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

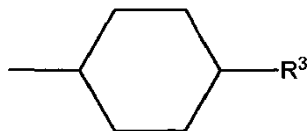
- (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o
- 35 (b) está unido a un grupo enlazador -(C(R^a)₂)_p- que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o
- (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;
- 40

A es fenilo; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



5

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

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

10

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

15

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

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

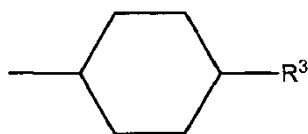
20

B es -L-E. Preferiblemente, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

25

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



30

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

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

35

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

40

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

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

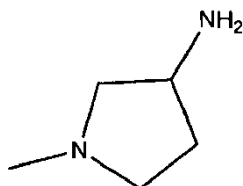
A es fenilo, piridilo o tiazolilo (preferiblemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

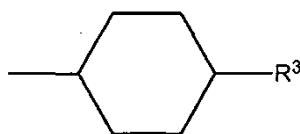
- 5 L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En una realización preferida de la realización anterior, R³ es -NR⁷R⁸. Más preferiblemente R³ es -NH₂. En otra realización preferida, R³ es



- 10 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

(a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

- 20 (b) está unido a un grupo enlazador -(C(R³))_p- que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R³ es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

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

R³ se selecciona entre -NR⁷R⁸ y -alquilenos C₁₋₄-NR⁷R⁸;

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

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

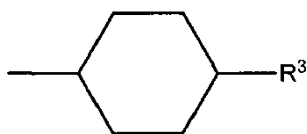
- 30 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

- 35 En una realización preferida de la realización anterior, R³ es -NR⁷R⁸. Más preferiblemente R³ es -NH₂.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

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

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

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

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

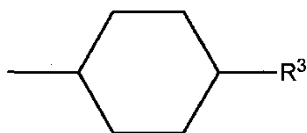
B es hidrógeno o R^1 .

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

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

25 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

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

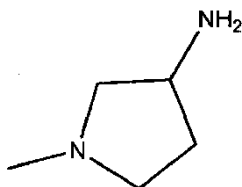
35 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al grupo cicloalquilo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

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

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

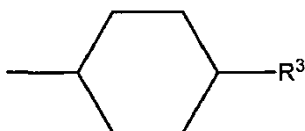
B es hidrógeno o R^1 .

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



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

- 10 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:



D es

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

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

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

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

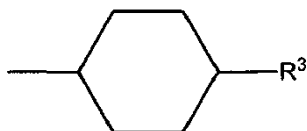
B es hidrógeno o R^1 .

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

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

- 35 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

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

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

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

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

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

B es hidrógeno o R^1 .

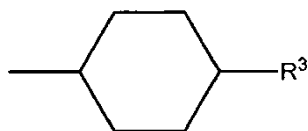
15 En una realización preferida de la realización anterior, R^3 es $-NR^7R^8$. Más preferiblemente R^3 es $-NH_2$.

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

20 realización preferida, cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

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

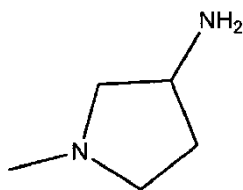
35 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al grupo cicloalquilo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

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

A es fenilo; y

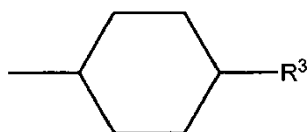
B es hidrógeno.

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



En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

5 D es



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

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

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

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

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

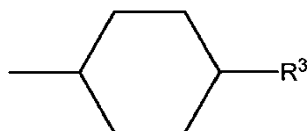
A es fenilo; y

20 B es hidrógeno.

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

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

25 D es



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

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

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

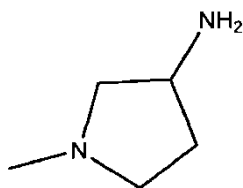
35 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al grupo cicloalquilo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

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

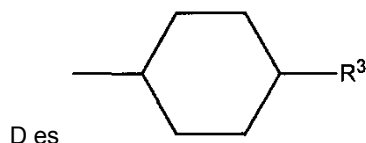
A es fenilo o piridilo (preferiblemente fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; y

5 B es -L-E. Preferiblemente, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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



15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:



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

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

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

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

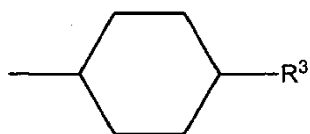
R^3 se selecciona entre $-NR^7R^8$ y $-\text{alquileo } C_{1-4}-NR^7R^8$;

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

35 B es -L-E. Preferiblemente, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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

40 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:



D es

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

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

5

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

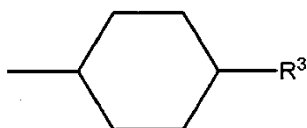
B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

10 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

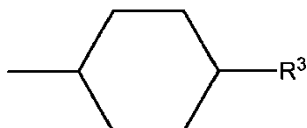
25 A es fenilo, piridilo o tiazolilo (preferiblemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

B es hidrógeno o R¹.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

30

D es



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

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

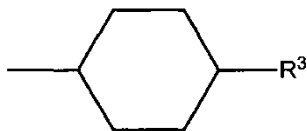
35

A es fenilo; y

B es hidrógeno.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

5 D es



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

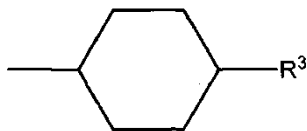
10 R³ se selecciona entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquileo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

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

15 B es -L-E. Preferiblemente, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

20 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

R³ se selecciona entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH y oxo;

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

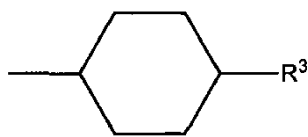
30 B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

35 L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- está unido al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

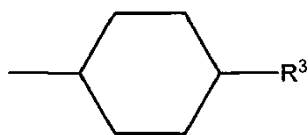
R³ se selecciona entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH y oxo;

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

B es hidrógeno o R¹.

- 10 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

- 15 R³ se selecciona entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH y oxo;

A es fenilo; y

B es hidrógeno.

- 20 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

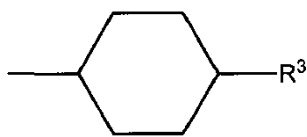
- 25 R³ se selecciona entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH y oxo;

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

- 30 B es -L-E. Preferiblemente L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

- 35 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

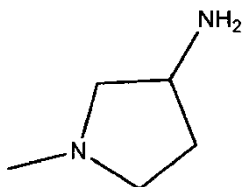
5 A es fenilo, piridilo o tiazolilo (preferiblemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

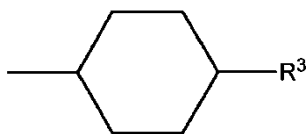
10 L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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



15 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

20 R³ se selecciona entre -NR⁷R⁸ y -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸;

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

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

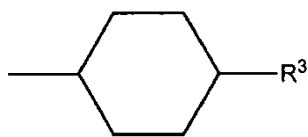
E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

25 L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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

30 En una realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

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

5 A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

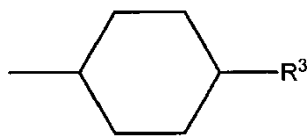
B es hidrógeno o R¹.

10 Preferiblemente en la realización anterior, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

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

15 En una realización más preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

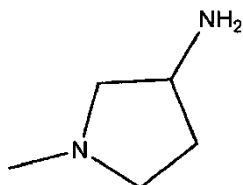
R³ se selecciona entre -NR⁷R⁸ y -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸;

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

B es hidrógeno o R¹.

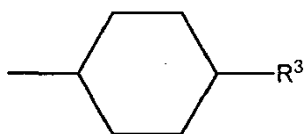
25 Preferiblemente en la realización anterior, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

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



30 En una realización más preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

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

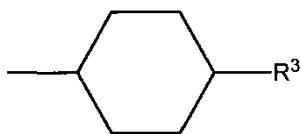
B es hidrógeno o R^1 .

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

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

15 Incluso en una realización más preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

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

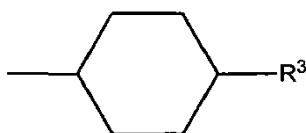
B es hidrógeno o R^1 .

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

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

30 En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

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

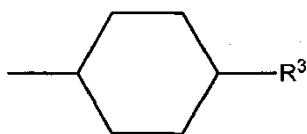
B es hidrógeno o R^1 .

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

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

En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

- 10 D es



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

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

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

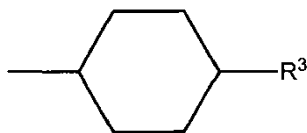
- 15 B es hidrógeno o R^1 .

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

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

En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

- 25 D es



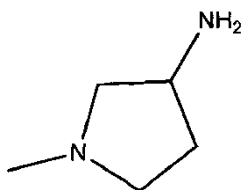
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

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

A es fenilo; y

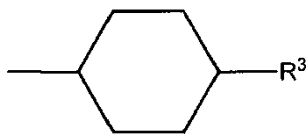
- 30 B es hidrógeno.

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



- 35 En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



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

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

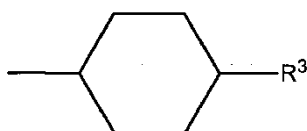
5 A es fenilo; y

B es hidrógeno.

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

10 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

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

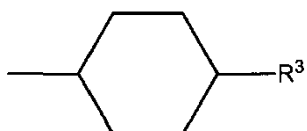
15 A es fenilo o piridilo (preferiblemente fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

20 B es -L-E. Preferiblemente L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. En una realización más específica, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R² y L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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

25 En una realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

30 R³ es -NR⁷R⁸;

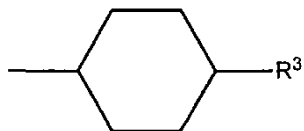
A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

B es hidrógeno, R¹ o -L-E.

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

En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

R³ es -NR⁷R⁸;

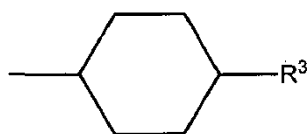
A es fenilo, piridilo o tiazolilo (preferiblemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

10 B es hidrógeno, R¹ o -L-E.

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

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

15 D es



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

R³ es -NR⁷R⁸;

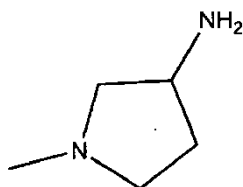
20 A es fenilo, piridilo o tiazolilo (preferiblemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

25 L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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



30 En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

R³ es -NR⁷R⁸;

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

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

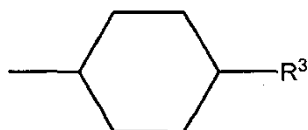
E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R²;

10 L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-. Preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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

15 En una realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

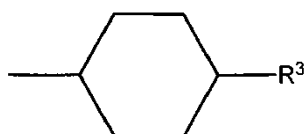
R³ es -NR⁷R⁸;

20 A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

B es hidrógeno o R¹.

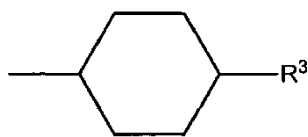
En una realización más específica de la realización anterior, R³ es -NH₂.

25 Preferiblemente en las realizaciones anteriores, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.



30 En una realización más preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



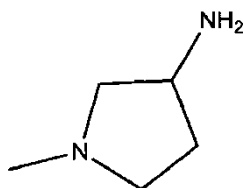
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

R³ es -NR⁷R⁸;

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

B es hidrógeno o R¹.

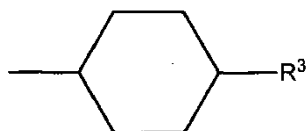
En una realización más específica de la realización anterior, R³ es -NH₂. En otra realización específica, R³ es



10 Preferiblemente en las realizaciones anteriores cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

15 En una realización más preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

D es



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

R³ es -NR⁷R⁸;

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

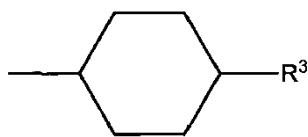
B es hidrógeno o R¹.

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

30 Preferiblemente, en las realizaciones anteriores cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

35 D es



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

R³ es -NR⁷R⁸;

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

5 B es hidrógeno o R¹.

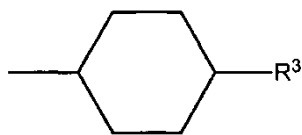
En una realización más específica de la realización anterior, R³ es -NH₂.

Preferiblemente en las realizaciones anteriores, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea. En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), halo-alquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi) y cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., ciclopropilo). En otra realización preferida, cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

10

En una realización muy preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic en donde:

D es



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

R³ es -NR⁷R⁸;

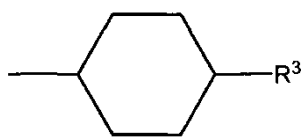
A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico; y

B es hidrógeno.

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

20

D es



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

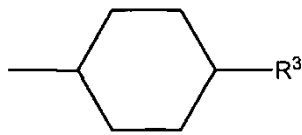
R³ es -NR⁷R⁸;

25 A es fenilo, piridilo o tiazolilo (preferiblemente fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo); y

B es hidrógeno.

En una realización más específica de la realización anterior, R³ es -NH₂. En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

30 D es



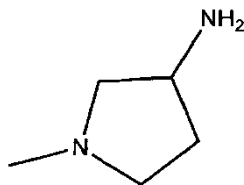
en donde el anillo ciclohexilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

R³ es -NR⁷R⁸;

A es fenilo; y

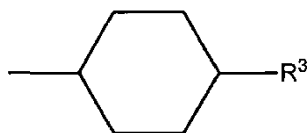
B es hidrógeno.

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



En otra realización muy preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 10 D es



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

R³ es -NR⁷R⁸;

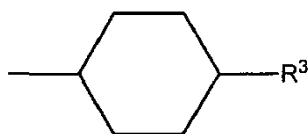
A es fenilo; y

- 15 B es hidrógeno.

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

En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) en donde:

- 20 D es



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

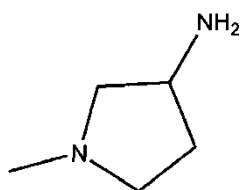
R³ es -NR⁷R⁸;

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

B es -L-E.

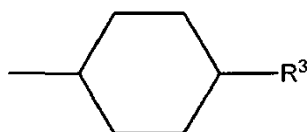
Preferiblemente, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-; más preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-

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



En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

5 D es



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

R³ es -NR⁷R⁸;

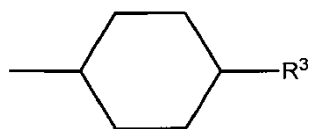
10 A es fenilo o piridilo (preferiblemente fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

B es -L-E.

15 Preferiblemente, L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-; más preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-

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

En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:



20 D es

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

R³ es -NR⁷R⁸;

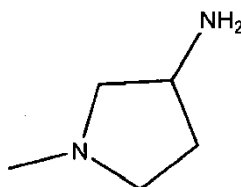
A es fenilo o piridilo (preferiblemente fenilo o 3-piridilo), en donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

B es -L-E;

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

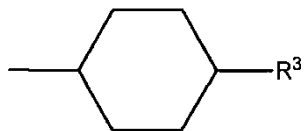
L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-, y preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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



En otra realización preferida, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la, la-1, lb o lc (preferiblemente un compuesto de fórmula I, la o la-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula la o la-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula la-1) en donde:

D es



5

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

R³ es -NR⁷R⁸;

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

B es -L-E;

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

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂-, y preferiblemente, L es un enlace o -CH₂-O-, en donde dicho grupo -CH₂-O- se une al anillo A a través del átomo O y al anillo E a través del grupo -CH₂-.

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

En otra realización, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, la o la-1 seleccionado entre:

N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

20 (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

25 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanol;

4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanocarboxamida;

N-4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)acetamida;

30 N-4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)metanosulfonamida;

(R)-1-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;

N1-((trans)-2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;

35 N-4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida;

N1-((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

N1-((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

- N1-((*trans*)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-metil-N4-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-metil-N4-((*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-N4-metilciclohexano-1,4-diamina;
- 5 N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina;
- 10 N1-((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina;
 N1-((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 1-metil-N4-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 15 4-(aminometil)-N-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina;
 N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,3-diamina;
 N1-((*cis*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo;
 1-etil-3-(4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)urea;
- 20 4-morfolino-N-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-(*o*-tolil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina
 N1-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 25 4-(2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)fenol;
 N1-(2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-metil-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 30 (R)-1-(4-(((*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
 (*Cis*)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*Trans*)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*Cis*)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*Trans*)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 35 N1-((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

- N1-((*trans*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiofen-2-il)fenol;
 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenol;
 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo;
- 5 5-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-2-metilfenol;
 N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-6-metoksi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida;
 N-(3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-cianobencenosulfonamida;
 N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-cianobencenosulfonamida;
 6-amino-N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridina-3-sulfonamida;
- 10 N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida;
 N1-((*cis*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-((3-(piperazin-1-il)bencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-ilmetoksi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 15 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)amino)benzonitrilo;
 N1-((*trans*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(o-tolil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 20 N1-((*trans*)-2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-metil-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 25 (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
- 30 (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 35 (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

(*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

(*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

(*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

(*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

5 (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;

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

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

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

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

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

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

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

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

así como también sales y solvatos de estos (incluidas sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables).

15 La invención también se refiere a uno cualquiera o cualquier subgrupo de los compuestos enumerados anteriormente. La invención a su vez se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente una sal de hidrocloreto (tal como p. ej., una sal de monohidrocloreto, una sal de dihidrocloreto o, si corresponde, una sal de trihidrocloreto), de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

20 Las realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic para uso en las composiciones de la invención y como compuestos para uso de acuerdo con la invención son tal como se definió anteriormente en este documento.

25 En otro aspecto, la invención da a conocer un método para identificar un compuesto que es un inhibidor selectivo de LSD1, en donde el método comprende seleccionar o dar a conocer un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic y determinar la capacidad de dicho compuesto de inhibir LSD1 y MAO-A y/o MAO-B usando ensayos tales como los que se describen en más detalle más adelante, en donde un compuesto que inhibe LSD1 hasta un grado mayor que MAO-A y/o MAO-B se identifica como inhibidor selectivo de LSD1. Los inhibidores selectivos de LSD1 tienen valores CI50 para LSD1 inferiores al valor CI50 para MAO-A y/o MAO-B. Preferiblemente, los valores CI50 para LSD1 son dos veces inferiores que para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de la presente realización, el valor CI50 para LSD1 es por lo menos 5 veces inferior al valor CI50 para MAO-A y/o MAO-B. En un aspecto de la presente realización, el valor CI50 para LSD1 es por lo menos 10 veces inferior al valor CI50 para MAO-A y/o MAO-B. Preferiblemente, un inhibidor selectivo de LSD1 exhibe un valor CI50 para LSD1 > 50 veces, preferiblemente >100 veces inferior al valor CI50 para MAO-A y/o MAO-B.

35 Los centros asimétricos existen en los compuestos de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic descritos en este documento. Se ha de entender que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas individuales de un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic, incluidas formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, además de *d*-isómeros e *l*-isómeros ((+)-isómeros y (-)-isómeros), y cualquiera de sus mezclas, incluidas mezclas total o parcialmente equilibradas. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar en forma sintética a partir de materiales de partida quirales disponibles comercialmente o por separación de mezclas de estereoisómeros, como también se expone en los Ejemplos. Los expertos en la técnica conocen los métodos de separación de mezclas enantioméricas y diastereoméricas. Por ejemplo, las mezclas de diastereómeros se pueden separar por técnicas de separación convencionales tales como recristalización o cromatografía. Las mezclas de productos enantioméricos se pueden separar por conversión a una mezcla de diastereómeros seguida de separación usando recristalización o técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier método apropiado de resolución quiral conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular o bien se comercializan o se pueden preparar y resolver con técnicas conocidas en el campo.

40 Además, los compuestos descritos en este documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros *cis*, *trans*, *sin*, *anti*, *entgegen* (*E*) y *zusammen* (*Z*) así como también mezclas de estos.

50 Asimismo, los compuestos pueden existir como tautómeros; la presente invención provee todos los isómeros tautoméricos.

Los compuestos de la invención contienen uno o más átomos de nitrógeno básicos y pueden por lo tanto formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los compuestos de la invención pueden además contener uno o más protones ácidos y por lo tanto pueden además formar sales con bases. No hay limitación en cuanto al tipo de sal que se puede utilizar, siempre y cuando éstas sean farmacéuticamente aceptables cuando se usen para fines terapéuticos. Las sales de un compuesto de la invención se pueden obtener durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención o se pueden obtener tratando un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic con una cantidad suficiente del ácido o la base deseada para dar la sal correspondiente en un modo convencional. Todas las sales de los compuestos de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen dentro del alcance de la invención. En una realización, se da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic en la forma de una sal. En una realización más preferida, se da a conocer un compuesto de fórmula I, Ia e Ia-1 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha sal farmacéuticamente aceptable es un hidrocloruro, por ejemplo, un monohidrocloruro, un dihidrocloruro o un trihidrocloruro.

Adicionalmente, los compuestos descritos en este documento pueden existir en formas no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas con agua se conocen como hidratos. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas. La invención se refiere entonces a las formas no solvatadas y solvatadas de los compuestos de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (o cualquiera de sus sales).

Los compuestos de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic pueden existir en diferentes formas físicas, es decir, formas amorfas y cristalinas. Asimismo, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizarse en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo. Los polimorfismos se pueden distinguir entre distintas formas físicas conocidas en la técnica tales como patrón de difracción de rayos X, punto de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de la invención, incluidas todas sus formas polimórficas (también conocidas como polimorfismos), se incluyen dentro del alcance de la invención.

La presente invención abarca además todas las formas isotópicamente marcadas y no marcadas de los compuestos de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic. En una realización, la invención se refiere a formas deuteradas de los compuestos de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib e Ic.

La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic (preferiblemente un compuesto de fórmula I, Ia o Ia-1, más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia o Ia-1, y lo más preferiblemente un compuesto de fórmula Ia-1) como se describe y define en este documento, en donde los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están en configuración trans y además en donde el compuesto es ópticamente activo. Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "ópticamente activo" se refiere a la capacidad de un compuesto de rotar en el plano de luz polarizada.

La invención, en otro aspecto, se refiere a un estereoisómero puro, ópticamente activo de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic como se describe y define en este documento, en donde los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están en configuración trans, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos, además de su uso como medicamento. Tal como se emplea en la presente invención, "sustancialmente puro" significa que hay 90 % en moles o más del estereoisómero deseado y 10 % en moles o menos de cualquier otro estereoisómero, preferiblemente que hay 95 % en moles o más del estereoisómero deseado y 5 % en moles o menos de cualquier otro estereoisómero, más preferiblemente, que hay 98 % en moles o más del estereoisómero deseado y 2 % en moles o menos de cualquier otro estereoisómero, incluso más preferiblemente, que hay 99 % en moles o más del estereoisómero deseado y 1 % en moles o menos de cualquier otro estereoisómero, e incluso más preferiblemente que hay 99,5 % en moles o más del estereoisómero deseado y 0,5 % en moles de cualquier otro estereoisómero. El estereoisómero ópticamente activo sustancialmente puro de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic descrito y definido en este documento, en donde los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están en la configuración trans, es útil para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno, particularmente cáncer, una enfermedad neurológica o una infección vírica.

Definiciones:

Cualquier definición en este documento se puede usar en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento siguiente de cualquiera de dichas definiciones es que se une al resto original. Por ejemplo, el grupo compuesto cicliil-alquilo C₁₋₈ representaría un grupo cicliilo unido a la molécula original a través de un grupo alquilo C₁₋₈.

Tal como se emplea en este documento, el término "acilo" se refiere a un carbonilo unido a un resto alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicliilo o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo es carbono. Preferiblemente, el término "acilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)R", en donde R" representa alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicliilo. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo -C(=O)CH₃. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoilo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilcarbonilo o etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, formilo, alcanoilo o aroilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene entre 2 y 20 átomos de carbono. Un alquenilo C₂₋₈ es un grupo alquenilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono.

5 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquil éter (es decir, un grupo de fórmula alquil-O-), en donde el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de grupos alquil éter adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, o n-pentoxi. El término alcoxi C_{1-z} se refiere a un grupo alcoxi en el que el resto alquilo tiene entre 1 y z átomos de carbono; por ejemplo, un alcoxi C₁₋₈ es un grupo alcoxi en el que el resto alquilo es alquilo C₁₋₈, es decir, un grupo de fórmula alquil C₁₋₈-O-.

10 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene entre 1 y 20 átomos de carbono. Un alquilo C_{1-z} es un alquilo de 1 a z átomos de carbono; por lo tanto, un alquilo C₁₋₈ tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, un alquilo C₁₋₄ tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un alquilo C₁₋₂ tiene entre 1 y 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, iso-amilo, hexilo, heptilo, octilo o nonilo.

15 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "C₁₋₄ alquileno" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ unido a dos posiciones, es decir, un grupo alcanodiilo. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metileno (es decir un grupo de fórmula -CH₂-), etileno (incluidos etano-1,2-diilo y etano-1,1-diilo), propileno (p. ej., propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo y propano-1,1-diilo) y butileno (p. ej., butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo o butano-1,1-diilo). Por consiguiente, la expresión "alquileno C₁₋₄" puede hacer referencia a un grupo alquileno de cadena lineal o a un grupo alquileno de cadena ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

20 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena recta o de cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene entre 2 y 20 átomos de carbono. Un alquinilo C₂₋₈ tiene entre 2 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, entre otros, etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo o hexin-2-ilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "amido" se refiere a un grupo amino como se describe a continuación unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo (p. ej., -C(=O)NRR') o viceversa (-N(R)C(=O)R'). "Amido" abarca "C-amido" y "N-amido" como se define en la presente invención. R y R' son como se definen en la presente invención.

30 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "C-amido" se refiere a un grupo -C(=O)NRR' con R y R' como se define en la presente invención.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "N-amido" se refiere a un grupo -N(R)C(=O)R' con R y R' como se define en la presente invención.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "amino" se refiere a un -NRR', en donde R y R' se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo. Adicionalmente, R y R' se pueden combinar para formar un heterociclilo. Los grupos "amino" ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄).

40 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados en donde en los átomos del anillo están todos los carbonos. El término grupos "arilo" incluye, aunque sin limitarse a ello, grupos tales como fenilo, naftilo o antraceno. La expresión "arilo monocíclico" se refiere a fenilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "ariloxi" se refiere a un grupo unido al resto molecular original a través de un oxígeno (-O-).

45 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "carbamato" se refiere a un grupo O-carbamilo o N-carbamilo como se define en la presente invención. Un grupo N-carbamilo se refiere a -NR-COOR', en donde R y R' son como se definen en la presente invención. Un grupo O-carbamilo se refiere a -OCO-NRR', en donde R y R' son como se definen en la presente invención.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "carbonilo" cuando está solo incluye formilo-C(=O)H y en combinación es un grupo -C(=O).

50 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "carboxilo" o "carboxi" se refiere a -C(=O)OH o al correspondiente anión de "carboxilato", tal como en una sal de ácido carboxílico.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo RC(=O)O-, en donde R es como se define en la presente invención.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos -C(=O)OR en donde R es como se define en la presente invención.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "ciano" se refiere a -CN.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "carbociclilo" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico o tricíclico condensado saturado o parcialmente saturado en donde los átomos del anillo del sistema cíclico son todos carbono y en donde cada resto cíclico contiene entre 3 y 12 miembros de anillo de átomos de carbono. "Carbociclilo" abarca benzo condensado a un sistema de anillo carbociclilo. Un grupo de carbocicilos tiene entre 5 y 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo o adamantilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "cicloalquilo", a menos que se especifique algo distinto (como por ejemplo en la definición del anillo D), se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado en donde los átomos del anillo del sistema cíclico son todos carbono y en donde cada resto cíclico contiene entre 3 y 12 miembros de anillo de átomos de carbono. Un cicloalquilo C₃₋₆ es un cicloalquilo que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un cicloalquilo que contiene entre 4 y 7 átomos C incluye ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "ciclilo" se refiere a un grupo arilo, heterociclilo o carbociclilo como se define en la presente invención.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "ciclil-alquilo C₁₋₈" se refiere a un alquilo C₁₋₈ como se definió anteriormente en donde un átomo de hidrógeno en el grupo alquilo C₁₋₈ se ha reemplazado con un grupo ciclilo como se definió anteriormente.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo (como se define a continuación) unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Un grupo halo-alcoxi C₁₋₈ se refiere a un grupo haloalcoxi en el que el resto haloalquilo tiene entre 1 y 8 átomos C. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, aunque sin limitarse a ello, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, pentafluoroetoxi o 3-cloropropoxi.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el significado como se definió anteriormente, en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno. Un grupo halo-alquilo C₁₋₈ se refiere a un grupo haloalquilo en el que el resto alquilo tiene entre 1 y 8 átomos C. Concretamente se incluyen grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo. Un grupo monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluor dentro del grupo. Los grupos dihalo o polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo o dicloropropilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "heteroalquilo" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada, en donde uno, dos o tres carbonos que forman la cadena de alquilo se reemplazan cada uno por un heteroátomo seleccionado en forma independiente del grupo que consiste en O, N y S, y en donde el heteroátomo(s) de nitrógeno y/o azufre (si está presente) puede opcionalmente oxidarse y el heteroátomo(s) de nitrógeno (si está presente) puede opcionalmente cuaternizarse. El heteroátomo(s) O, N y S puede, por ejemplo, disponerse en el extremo(s) o en la posición interior del grupo heteroalquilo, es decir, el heteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃. Por consiguiente, otro ejemplo de un grupo "heteroalquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, en donde dos átomos de carbono consecutivos se reemplazan con los heteroátomos S y N, respectivamente, y el heteroátomo de azufre además se oxida, lo que resulta en restos tales como, p. ej., -S(=O)₂-NH₂, -S(=O)₂-NH(alquilo) o -S(=O)₂-N(alquil)(alquilo).

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "hetero-alquileno C₁₋₄" se refiere a un grupo alquileno C₁₋₄ lineal o ramificado (es decir, un grupo alcanodiilo C₁₋₄ lineal o ramificado) unido a un heteroátomo seleccionado entre O, N y S y también se refiere a un grupo alquileno C₁₋₄ lineal o ramificado en el que uno o más (p. ej., 1, 2 (si están presentes) o 3 (si están presentes)) de los átomos de carbono de dicho grupo alquileno se reemplazan cada uno con un heteroátomo seleccionado en forma independiente entre O, N o S. El heteroátomo(s) de nitrógeno y/o azufre (si está presente) puede opcionalmente oxidarse y el heteroátomo(s) de nitrógeno (si está presente) puede opcionalmente cuaternizarse. El heteroátomo(s) O, N y S puede disponerse en el extremo(s) y/o en la posición interior del grupo hetero-alquileno C₁₋₄. Se ha de entender que la presencia de átomos de hidrógeno dependerá de la valencia del heteroátomo que reemplaza el respectivo átomo de carbono. Si, por ejemplo, el átomo de carbono en un grupo -CH₂- se reemplaza con O o S, el grupo resultante será -O- o -S-, respectivamente, mientras que será -N(H)- cuando el átomo de carbono se reemplace por N. Asimismo, si el átomo de carbono central en un grupo -CH₂-CH(-CH₃)-CH₂- se reemplaza por N, el grupo resultante será -CH₂-N(-CH₃)-CH₂-. Un ejemplo para un grupo "hetero-alquileno C₁₋₄" es un grupo alquileno C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, en donde dos átomos de carbono consecutivos se reemplazan por

los heteroátomos S y N, respectivamente, y el heteroátomo de azufre además se oxida, resultando en restos tales como, p. ej., $-S(=O)_2-N(H)-$ o $-S(=O)_2-N(CH_3)-$.

5 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros, o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico condensado en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, y N. Los grupos heteroarilo preferidos son grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros o bicíclicos de 9 a 10 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo o furopiridinilo.

15 Tal como se emplea en la presente memoria, los términos "heterociclilo" o "heterociclo" se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que contiene por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, en donde cada uno de dicho heteroátomo se puede seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde los átomos de nitrógeno o azufre se pueden oxidar (p. ej., $-N=O$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$). Además, 1, 2 o 3 de los átomos de carbono del heterociclilo pueden opcionalmente oxidarse (p. ej., para dar un grupo oxo o $=O$). Un grupo de heterocicilos tiene entre 1 y 4 heteroátomos como miembros del anillo. Otro grupo de heterocicilos tiene entre 1 y 2 heteroátomos como miembros del anillo. Un grupo de heterocicilos tiene entre 3 y 8 miembros del anillo en cada anillo. Incluso otro grupo de heterocicilos tiene entre 3 y 7 miembros del anillo en cada anillo. Nuevamente otro grupo de heterocicilos tiene entre 5 y 6 miembros del anillo en cada anillo. "Heterociclilo" tiene como fin abarcar un grupo heterociclilo condensado a un sistema de anillos carbociclilo o benzo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tianilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, pirazolinilo, ditanilo, ditiolano, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo o imidazolidinilo. Los ejemplos de heteroarilos que son heterocicilos incluyen, aunque sin limitarse a ello, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo o furopiridinilo.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo que no está totalmente insaturado, p. ej., uno o más de los sistemas de anillos de un heterocicloalquilo no es aromático. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a $-OH$.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "hidroxi-alquilo C_{1-8} " se refiere a un grupo alquilo C_{1-8} , en donde uno o más átomos de hidrógeno (preferiblemente uno o dos) se han reemplazado con grupos hidroxilo.

40 Tal como se emplea en la presente memoria, el término " $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_{1-8} " se refiere a un grupo alquilo C_{1-8} , en donde uno o más átomos de hidrógeno (preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno) ha sido reemplazado con $-NR^{12}R^{13}$.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "inferior" si no se define concretamente algo distinto, significa que contiene entre 1 e incluso 6 átomos de carbono.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "nitro" se refiere a $-NO_2$.

45 Tal como se emplean en la presente memoria, los términos "sulfonato" y "ácido sulfónico" y "sulfónico" se refieren al grupo $-SO_3H$ y su anión, ya que el ácido sulfónico se usa en la formación de sales.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "sulfinilo" se refiere a $-S(=O)(R)$, con R como se define en la presente invención.

50 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "sulfonilo" se refiere a $-S(=O)_2R$, con R como se define en la presente invención.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "sulfonamida" se refiere a un grupo N-sulfonamido o S-sulfonamido como se define en la presente invención.

55 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "N-sulfonamido" se refiere al grupo $RS(=O)_2N(R')$ con R y R' como se definen en la presente invención. Los grupos N-sulfonamido preferidos son $-NHSO_2R$, en donde R es como se define en la presente invención, preferiblemente R es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o

heterocicloalquilo, más preferiblemente R es alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo, dicho cicloalquilo, dicho heteroalquilo, dicho arilo, dicho heteroarilo y dicho heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes opcionales en dicho alquilo, dicho cicloalquilo, dicho heteroalquilo, dicho arilo, dicho heteroarilo y dicho heterocicloalquilo se pueden seleccionar en forma independiente entre alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, heteroarilo, piridilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, carbamato y urea. Preferiblemente, los sustituyentes opcionales se seleccionan en forma independiente entre hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -N(alquilo C₁₋₃)₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₃), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C₁₋₃), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(cicloalquilo), -C(=O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -S(=O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁₋₃), -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, -SCF₃, -CF₃, -CN, -NH₂, -NO₂ o tetrazolilo. Los grupos N-sulfonamido particularmente preferidos son -NHSO₂R, en donde R es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y preferiblemente R es alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y -NHSO₂ (arilo opcionalmente sustituido). Los grupos N-sulfonamido incluso más preferidos son -NHSO₂alquilo y -NHSO₂(arilo opcionalmente sustituido). Los grupos N-sulfonamido no limitativos ilustrativos son -NHSO₂alquilo, como -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃ o -NHSO₂(isopropilo) y -NHSO₂ (arilo opcionalmente sustituido) como -NHSO₂-fenilo, -NHSO₂-(2-cianofenilo), -NHSO₂-(3-cianofenilo), -NHSO₂-(4-cianofenilo), -NHSO₂-(2-aminofenilo), -NHSO₂-(3-aminofenilo) o -NHSO₂-(4-aminofenilo). Otros grupos N-sulfonamido ilustrativos son -NHSO₂ (heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) como -NHSO₂-(piperazin-1-ilo) y -NHSO₂ (heteroarilo opcionalmente sustituido) como -NHSO₂-(piridilo opcionalmente sustituido) como -NHSO₂-(3-piridil) o -NHSO₂-(6-amino-3-piridilo).

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo -S(=O)₂NRR', en donde R y R' son como se definen en la presente invención.

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

El término R o el término R', que aparecen por sí mismos y sin una designación de número, a menos que se defina algo distinto, se refieren a un resto seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo. Se incluyen las formas insustituidas y sustituidas de los grupos anteriores. Preferiblemente, dichos grupos están insustituidos.

Si un grupo R tiene una designación de número o no, cada grupo R, incluidos R, R' y R^z en donde z=(1, 2, 3, ...z), cada sustituyente y cada término debe entenderse independiente del otro en términos de selección de un grupo. Si ocurre alguna variable, sustituyente o término (p. ej., arilo, heterociclo, R, etc.) más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada caso es independiente de la definición en los demás casos. Los expertos en la técnica reconocerán que ciertos grupos pueden estar unidos a una molécula original o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos de cualquiera de los extremos como se escribe. Por lo tanto, a modo de ejemplo solamente, un grupo asimétrico tal como -C(=O)N(R)- puede estar unido al resto original o bien en el carbono o en el nitrógeno.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo precedente o antecedente puede estar sustituido o insustituido. Cuando está sustituido y a menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente de los siguientes grupos o de un conjunto designado particular de grupos solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, heteroarilo, piridilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, carbamato y urea. Dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo formando metilenodioxi o etilenodioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar insustituido (p. ej., -CH₂CH₃), totalmente sustituido (p. ej., -CF₂CF₃), monosustituido (p. ej., -CH₂CH₂F) o sustituido en un nivel en algún punto entre totalmente sustituido y monosustituido (p. ej., -CH₂CF₃). Si los sustituyentes se mencionan sin calificación en cuanto a sustitución, se abarcan ambas formas sustituidas e insustituidas. Si un sustituyente está calificado como "sustituido", la forma sustituida tiene una intención específica. Asimismo, se pueden definir distintos conjuntos de sustituyentes opcionales para un resto particular según sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional se definirá, a menudo inmediatamente después de la frase, "opcionalmente sustituido con". En una definición específica, los sustituyentes opcionales se seleccionan entre hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -N(alquilo C₁₋₃)₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₃), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C₁₋₃), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)NH(cicloalquilo), -C(=O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -S(=O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁₋₃), -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, -SCF₃, -CF₃, -CN, -NH₂, -NO₂ o tetrazolilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sustituyente opcional" ilustra que el correspondiente sustituyente puede estar presente o puede estar ausente. Por consiguiente, un compuesto que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes opcionales puede estar insustituido o puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

5 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "tratar una enfermedad" se refiere a demorar o revertir el progreso de la enfermedad. Tratar una enfermedad incluye tratar un síntoma y/o reducir los síntomas de la enfermedad.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "prevenir una enfermedad" se refiere a demorar la enfermedad o el inicio de la enfermedad o sus síntomas. Prevenir una enfermedad o trastorno puede incluir demorar el inicio de la enfermedad o sus síntomas.

10 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "unidad de dosis" se refiere a una unidad físicamente discreta, tal como una cápsula o comprimido adecuado como dosis unitaria para un paciente humano. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I que se descubrió o se cree que produce el perfil de farmacocinética deseado que produce el efecto terapéutico deseado. La unidad de dosis está compuesta por un compuesto de Fórmula I en asociación con por lo menos un vehículo, sal, excipiente farmacéuticamente adecuado, o una combinación de estos.

15 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "sujeto" o "paciente" o "individuo", tal como el sujeto que necesita tratamiento o prevención, puede ser una eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (*p. ej.*, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), un murino (*p. ej.*, un ratón), un canino (*p. ej.*, un perro), un felino (*p. ej.*, un gato), un equino (*p. ej.*, un caballo), un primate, un simio (*p. ej.*, un mono o simio), un mono (*p. ej.*, un tití, un babuino), un simio (*p. ej.*, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano. El significado de los términos "eucariota", "animal", "mamífero", *etc.* se conoce en la técnica y se puede deducir, por ejemplo, a partir de Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). En el contexto de la presente invención, se contempla particularmente que los animales se han de tratar en forma económica, agronómica o científicamente importante. Los organismos científicamente importantes incluyen, aunque sin limitarse a ello, ratones, ratas y conejos. También se pueden emplear organismos inferiores tales como, *p. ej.*, moscas de la fruta como *Drosophila melanogaster* y nematodos como *Caenorhabditis elegans* en planteamientos científicos. Los ejemplos no limitativos de animales agronómicamente importantes son ovejas, ganado y cerdos, mientras que, por ejemplo, los gatos y perros se pueden considerar animales económicamente importantes. Preferiblemente, el sujeto/paciente/individuo es un mamífero, más preferiblemente, el sujeto/paciente/individuo es un mamífero humano o no humano (tal como, *p. ej.*, una cobaya, hámster, rata, ratón, conejo, perro, gato, caballo, mono, simio, tití, babuino, gorila, chimpancé, orangután, gibón, oveja, ganado bovino o cerdo); incluso más preferiblemente, el sujeto/paciente/individuo es un ser humano.

25 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "dosis" o "dosificación" se refiere a la cantidad de ingrediente activo que un individuo toma o se le administra en un momento. Por ejemplo, una dosis de 40 mg de un compuesto de Fórmula I se refiere a, en el caso de un esquema de administración dos veces al día, una situación en la que el individuo toma 40 mg de un compuesto de Fórmula I dos veces al día, *p. ej.*, 40 mg por la mañana y 40 mg por la tarde-noche. La dosis de 40 mg de un compuesto de Fórmula I se puede dividir en dos o más unidades de dosis, *p. ej.*, dos unidades de dosis de 20 mg de un compuesto de Fórmula I en forma de comprimido o dos unidades de dosis de 20 mg de un compuesto de Fórmula I en forma de cápsula.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, se refiere a la cantidad suficiente para producir un efecto biológico deseado (*p. ej.*, un efecto terapéutico) en un sujeto. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser una cantidad que es suficiente para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno, y/o demorar el inicio o la progresión de una enfermedad o trastorno, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno, cuando se administran a un sujeto que sufre de o es susceptible a esa enfermedad o trastorno.

40 Tal como se emplea en la presente memoria, un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis al compuesto especificado o a una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

45 Tal como se emplea en la presente memoria, una "sal farmacéuticamente aceptable" tiene como fin indicar una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y las bases libres del compuesto especificado y que no es biológicamente o de otro modo indeseable. Un compuesto para uso en la invención puede poseer grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos o ambos, y por ende reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico, tal como hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrofosfatos, dihidrofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, nitratos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4 dioatos, hexini-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos,

- fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxi-butaratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, etano-sulfonatos, propanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, mandelatos, piruvatos, estearatos, ascorbatos o salicilatos. Cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino-térreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, N-metilglucamina, procaina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica.
- Tal como se emplea en la presente memoria, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a sustancias no IFA (IFA se refiere al Ingrediente Farmacéutico Activo) tales como desintegrantes, aglutinantes, cargas y lubricantes que se utilizan en la formulación de productos farmacéuticos. Son en general seguros para administrar a seres humanos de acuerdo con normas gubernamentales establecidas, incluidas aquellas promulgadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos. Los expertos en la técnica conocen los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Como entiende el experto en la técnica, ciertas variables en la lista de sustituyentes son repetitivas (distinto nombre para el mismo sustituyente), genéricas a otros términos en la lista, y/o se superponen parcialmente en contenido con otros términos. En los compuestos de la invención, el experto en la materia reconoce que los sustituyentes se pueden unir al resto de la molécula a través de un número de posiciones, y las posiciones preferidas se ilustran en los Ejemplos.
- Los compuestos de la invención son inhibidores inesperadamente potentes y selectivos de LSD1. Evitar la inhibición de "efectos inespecíficos" puede evitar efectos colaterales no deseados o indeseables como el efecto queso asociado con MAO-A. Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles para el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad o trastorno asociado con LSD1. Esto incluye cáncer, enfermedades neurológicas e infecciones víricas, entre otros.
- Preferiblemente, los compuestos de fórmula I, incluidos compuestos de fórmula Ia, la-1, Ib e Ic, además de cualquiera de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, se usan para el tratamiento o la prevención de cáncer, y lo más preferiblemente para el tratamiento del cáncer. Los tipos de cáncer que se pueden tratar (o prevenir) con los compuestos de la invención incluyen aunque sin limitarse a ello, los siguientes:
- Tumores hematológicos (también denominados en la presente cáncer de la sangre), incluido cáncer de la sangre, médula ósea y ganglios linfáticos tal como leucemias (p. ej., leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia de células vellosas), enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico y linfomas (p. ej., enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno));
- Cáncer de mama, incluido carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobular y carcinoma ductal y lobular mixto;
- Cáncer de pulmón, tal como carcinoma broncogénico (p. ej., adenocarcinoma de células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatos y mesotelioma;
- Cáncer gastrointestinal tal como cáncer de esófago (p. ej., carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (p. ej., carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (p. ej., adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (p. ej., adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma) e intestino grueso (p. ej., adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma);
- Cáncer del aparato genitourinario como de riñón (p. ej., adenocarcinoma, tumor de Wilm (nephroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (p. ej., carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (p. ej., adenocarcinoma, sarcoma) y testículo (p. ej., seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);
- Cáncer de hígado tal como hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma;
- Cáncer óseo tal como sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma maligno de células gigantes, osteocronfoma (osteocartilaginoso exostosis), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;
- Cáncer del sistema nervioso tal como de cráneo (p. ej., osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (p. ej., meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (p. ej., astrocitoma,

meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma y sarcoma;

5 Cáncer ginecológico tal como de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (p. ej., carcinoma cervicouterino, displasia cervicouterina pre-tumoral), ovarios (p. ej., carcinoma ovárico (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosas-tecales, tumores de células Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (p. ej., carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (p. ej., carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma bortrioide (rabdomyosarcoma embrionario)) y trompas de falopio (carcinoma);

10 Cáncer cardíaco tal como sarcoma (p. ej., angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma;

Cáncer de piel tal como melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y sarcoma de Kaposi; y

Cáncer de las glándulas suprarrenales tal como neuroblastoma.

15 Por consiguiente, en una realización, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento o la prevención de cáncer, particularmente para el tratamiento del cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de la sangre, leucemia, linfoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, sarcoma, mieloma y cáncer de piel. En otra realización, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento o la prevención (particularmente para el tratamiento) de cáncer
20 de la sangre (también conocido como cáncer hematológico), incluidas leucemias (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia de células vellosas), linfomas y mielomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro o cáncer de piel. En una realización preferida, los compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos de fórmula Ia, Ia-1, Ib e Ic, se usan para el tratamiento de cáncer de la sangre. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos de fórmula Ia, Ia-1, Ib e Ic, se usan para el tratamiento de leucemia, incluida leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia de células vellosas.

30 Típicamente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic pueden ser eficaces en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,01 µg/kg y aproximadamente 100 mg/kg por día en base al peso corporal total. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en un número de dosis más pequeñas que se administrarán en intervalos de tiempo predeterminados. La unidad de dosis adecuada para cada administración puede ser, p. ej., entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 2000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 1000 mg. Incluso más preferiblemente, la cantidad de ingrediente activo administrada es
35 aproximadamente 5 µg y aproximadamente 100 mg por día. Estas dosis dependerán de los parámetros de farmacocinética del compuesto particular y otras propiedades ADME, además de la eficacia del compuesto en un ámbito de enfermedad particular.

40 Se ha de entender que los intervalos de dosis expuestos anteriormente son ilustrativos solamente y no tienen como fin limitar el alcance de la presente invención. La cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto activo puede variar con factores que incluyen, aunque sin limitarse a ello, la actividad del compuesto utilizado, la estabilidad del compuesto activo en el cuerpo del paciente, la gravedad de las afecciones que se han de mitigar, el peso total del paciente tratado, la ruta de administración, la facilidad de absorción, distribución y excreción del compuesto activo por el cuerpo, la edad y la sensibilidad del paciente que se ha de tratar, y similares, como será obvio para el experto en la técnica. La cantidad de administración se puede ajustar a medida que los distintos factores cambian con el transcurso
45 del tiempo.

Si bien es posible que un compuesto de la invención se pueda administrar para uso en terapia directamente como tal, típicamente se administra en la forma de una composición farmacéutica, que comprende dicho compuesto como ingrediente activo con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

50 Los compuestos de la invención se pueden administrar con medios para lograr su propósito intencionado. Los ejemplos incluyen administración por las rutas oral, parenteral, intravenosa, subcutánea o tópica.

Para administración oral, los compuestos activos se pueden incorporar en una formulación que incluye vehículos farmacéuticamente aceptables como aglutinantes (p. ej., gelatina, celulosa, goma tragacanto), excipientes (p. ej., almidón, lactosa), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio), agentes disgregantes (p. ej., alginato, Primogel y almidón de maíz) y agentes edulcorantes o saporíferos (p. ej., glucosa, sacarosa, sacarina, metil salicilato y menta). La formulación se puede administrar por vía oral en la forma de cápsulas de gelatina encapsuladas o comprimidos. Las cápsulas y los comprimidos se pueden preparar por cualquier técnica convencional. Las cápsulas y comprimidos pueden además recubrirse con distintos recubrimientos conocidos en la técnica para modificar los

sabores, gustos, colores y formas de las cápsulas y los comprimidos. Además, también pueden incluirse en las cápsulas vehículos líquidos, tales como aceite graso.

Las formulaciones orales adecuadas pueden también estar en la forma de suspensión, jarabe, goma de mascar, oblea y similares. Si se desea, se pueden incluir también agentes convencionales para modificar sabores, gustos, colores y conformaciones de las formas especiales. A su vez, para comodidad de administración por sonda de alimentación enteral en pacientes incapaces de deglutir, los compuestos activos se pueden disolver en un vehículo de aceite vegetal lipófilo aceptable tal como aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cártamo.

Los compuestos activos también se pueden administrar por vía parenteral en la forma de disolución o suspensión, o en forma liofilizada capaz de conversión en forma de disolución o suspensión antes del uso. En dichas formulaciones, se pueden utilizar diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables tales como agua estéril y tampón de disolución salina fisiológica. Se pueden incluir otros disolventes convencionales, tampones de pH, estabilizantes, agentes antibacterianos, tensioactivos y antioxidantes. Por ejemplo, los componentes útiles incluyen cloruro de sodio, tampones de acetatos, citratos o fosfatos, glicerina, dextrosa, aceites no volátiles, metil parabenos, polietilenglicol, propilenglicol, bisulfato de sodio, alcohol bencílico, ácido ascórbico y similares. Las formulaciones parenterales se pueden conservar en cualquier recipiente convencional tal como viales y ampollas.

Las rutas de administración tópica incluyen aplicaciones nasales, bucales, mucosales, rectales o vaginales. Para administración tópica, los compuestos activos se pueden formular en lociones, cremas, ungüentos, geles, polvos, pastas, pulverizaciones, suspensiones, gotas y aerosoles. Por lo tanto, se pueden incluir en las formulaciones uno o más agentes espesantes, humectantes y solubilizantes. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, aunque sin limitarse a ello, polietilenglicol, sorbitol, goma xantano, vaselina, cera de abeja o aceite mineral, lanolina, escualeno y similares. Una forma especial de administración tópica es administración por parche transdérmico. Los métodos para preparar parches transdérmicos se describen, *p. ej.*, en Brown, et al. (1988) *Ann. Rev. Med.* 39:221-229,

La implantación subcutánea para liberación sostenida de los compuestos activos también puede ser una ruta adecuada de administración. Esto abarca procedimientos quirúrgicos para implantar un compuesto activo en cualquier formulación adecuada en un espacio subcutáneo, *p. ej.*, debajo de la pared abdominal anterior. Véase, *p. ej.*, Wilson et al. (1984) *J. Clin. Psych.* 45:242-247. Se pueden usar hidrogeles como vehículo para la liberación sostenida de los compuestos activos. Los hidrogeles se conocen en general en la técnica. Típicamente se preparan reticulando polímeros biocompatibles de alto peso molecular en una red, que se expande en agua para formar un material de tipo gel. Preferiblemente, los hidrogeles son biodegradables o bioabsorbibles. Para los fines de la presente invención, los hidrogeles hechos de polietilenglicoles, colágeno o ácido poli(glicólico-co-L-láctico) pueden ser útiles. Véase, *p. ej.*, Phillips et al. (1984) *J. Pharmaceut. Sci.*, 73: 1718-1720.

Los compuestos activos pueden también conjugarse, a un polímero de alto peso molecular no peptídico no inmunogénico soluble en agua para formar un conjugado polimérico. Por ejemplo, un compuesto activo se une en forma covalente a polietilenglicol para formar un conjugado. Típicamente, dicho conjugado exhibe mejor solubilidad, estabilidad y toxicidad reducida e inmunogenicidad. Por consiguiente, cuando se administra a un paciente, el compuesto activo en el conjugado puede tener una semivida mayor en el cuerpo, y exhibe mejor eficacia. Véase en general, Burnham (1994) *Am. J. Hosp. Pharm.* 15:210-218. Las proteínas PEGiladas actualmente se utilizan en las terapias de reemplazo de proteínas y para otros usos terapéuticos. Por ejemplo, se utiliza clínicamente interferón PEGilado (PEG-INTRON A®) para tratar Hepatitis B. La adenosina desaminasa PEGilada (ADAGEN®) se utiliza actualmente para tratar enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa (SCIDS). L-asparginasa PEGilada (ONCAPSPAR®) se utiliza actualmente para tratar leucemia linfoblástica aguda (ALL). Se prefiere que el enlace covalente entre el polímero y el compuesto activo y/o el polímero propiamente dicho sea hidrolíticamente degradable bajo condiciones fisiológicas. Dichos conjugados conocidos como "profármacos" pueden liberar fácilmente el compuesto activo dentro del cuerpo. La liberación controlada de un compuesto activo que puede además lograrse incorporando el ingrediente activo en microcápsulas, nanocápsulas o hidrogeles en general se conoce en la técnica. Otros profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases N-Mannich, bases Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales de metales y ésteres de sulfonato.

Los liposomas también se pueden utilizar como vehículos para los compuestos activos de la presente invención. Los liposomas son micelas hechas de distintos lípidos tales como colesterol, fosfolípidos, ácidos grasos y sus derivados. También se pueden utilizar distintos lípidos modificados. Los liposomas pueden reducir la toxicidad de los compuestos activos y aumentar su estabilidad. Los métodos para preparar suspensiones liposomales que contienen ingredientes activos allí en general se conocen en la técnica. Véanse, *p. ej.*, la patente estadounidense núm. 4.522.81 1; Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y. (1976).

Los compuestos activos también se pueden administrar en combinación con otro agente activo que trate o prevenga en forma sinérgica los mismos síntomas, o que sea eficaz para otra enfermedad o síntoma en el paciente tratado, siempre y cuando el otro agente activo no interfiera con o no afecte adversamente los efectos de los compuestos activos de la presente invención. Dichos otros agentes activos incluyen, aunque sin limitarse a ello, agentes

antiinflamatorios, agentes antivíricos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antitrombóticos, fármacos cardiovasculares, agentes reductores de colesterol, fármacos antineoplásicos, fármacos antihipertensión y similares.

5 La terapia combinada incluye administración de una formulación de una sola dosis farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, además de la administración del compuesto de la invención y cada agente adicional en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Si se administra por separado, la administración puede ser simultánea, secuencial o separada, y el compuesto de la invención y el agente(s) terapéutico adicional se pueden administrar mediante la misma ruta de administración o usando rutas de administración diferentes, por ejemplo un compuesto se puede administrar por vía oral y el otro por vía intravenosa.

10 En particular, cuando un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic se usa para el tratamiento o la prevención del cáncer, dicho compuesto se puede administrar en combinación con uno o más de otros agentes conocidos como útiles en el tratamiento o la prevención de cáncer, incluida quimioterapia o radioterapia.

15 Típicamente, para la terapia combinada con un compuesto de la invención, se puede usar cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un cáncer que se esté tratando o previniendo con un compuesto de la invención. Los ejemplos de agentes antineoplásicos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos y los métodos de la presente invención incluyen, en general, y según sea apropiado, agentes alquilantes, anti-metabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos. Las clases ilustrativas de agentes antineoplásicos incluyen las antraciclinas, fármacos vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleósidos citotóxicos, epitolonas, discodermólidos, pteridinas, diinenos y podofilotoxinas. Los miembros particularmente útiles de estas clases incluyen, por ejemplo, carminomicina, daunorrubicina, aminopterín, metotrexato, metopterín, diclorometrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina arabinósido, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina tales como etopósido, etopósido fosfato o tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, paclitaxel y similares. Otros agentes antineoplásicos útiles incluyen estramustina, carboplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalán, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecán, ara-C, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas.

30 Por lo tanto, un compuesto de fórmula I, Ia, Ia-1, Ib o Ic de acuerdo con la presente invención se puede usar para el tratamiento o la prevención de cáncer, en donde dicho compuesto se ha de administrar en combinación con uno o más agentes antineoplásicos. Los agentes antineoplásicos que se han de administrar para terapia combinada se pueden seleccionar, según sea apropiado entre: un inhibidor de angiogénesis tumoral (por ejemplo, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de cinasa de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, o un inhibidor de cinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular); un fármaco citotóxico (por ejemplo, un antimetabolito, tal como antimetabolitos análogos de purina y pirimidina); un agente antimitótico (por ejemplo, un fármaco estabilizador de microtúbulos o un alcaloide antimitótico); un complejo de coordinación de platino; un antibiótico anti-tumoral; un agente alquilante (por ejemplo, un nitrógeno mostaza o una nitrosourea); un agente endocrino (por ejemplo, un adrenocorticosteroide, un andrógeno, un anti-andrógeno, un estrógeno, un anti-estrógeno, un inhibidor de aromataza, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina o un análogo de somatostatina); o un compuesto que seleccione una enzima o un receptor que se exprese en forma excesiva y/o que esté implicado en algún otro modo en una ruta metabólica específica en la célula tumoral (por ejemplo, inhibidores de ATP y GTP fosfodiesterasa, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteína cinasa (como inhibidores de serina, treonina y tirosina cinasa (por ejemplo, proteína tirosina cinasa Abelson)) y los distintos factores de crecimiento, sus receptores e inhibidores de cinasa (tales como inhibidores de cinasa de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de cinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, inhibidores de los receptores del factor de crecimiento de tipo insulina e inhibidores de cinasa de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas)); inhibidores de aminopeptidasas; inhibidores de proteasomas; inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de ciclooxigenasa-1 o ciclooxigenasa-2); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I o topoisomerasa II); o agentes retinoides.

50 Un agente alquilante que se puede utilizar como agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un nitrógeno mostaza (como ciclofosfamida, mecloretamina (clormetina), uramustina, melfalán, clorambucil, ifosfamida, bendamustina o trofosfamida), una nitrosourea (como carmustina, estreptozocina, fotemustina, lomustina, nimustina, prednimustina, ranimustina o semustina), un alquil sulfonato (como busulfán, manosulfán o treosulfán), una aziridina (tal como hexametilmelamina (altretamina), trietilenmelamina, TioTEPA (N,N'-trietilentiofosforamida), carbocouona o triazicuona), una hidrazina (tal como procarbazina), un triazeno (tal como dacarbazina) o una imidazotetrazina (tal como temozolomida).

Un complejo de coordinación de platino que se puede utilizar como agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino o triplatino tetranitrato.

60 Un fármaco citotóxico que se puede utilizar como agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un antimetabolito, incluidos antimetabolitos análogos de ácido fólico (como

aminopterín, metotrexato, pemetrexed o raltitrexed), antimetabolitos análogos de purina (como cladribina, clofarabina, fludarabina, 6-mercaptapurina (incluida su forma de profármaco azatioprina), pentostatina o 6-tioguanina) y antimetabolitos análogos de pirimidina (tal como citarabina, decitabina, azacitidina, 5-fluorouracil (incluidas su formas de profármacos capecitabina y tegafur), floxuridina, gemcitabina, enocitabina o sapacitabina).

- 5 Un agente antimitótico que se puede utilizar como agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un taxano (como docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel/taxol o tesetaxel), un vincaalcaloide (como vinblastina, vincristina, vinflunina, vindesina, vinzolidina o vinorelbina), una epotilona (como epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, epotilona E o epotilona F) o un análogo de epotilona B (como ixabepilona/azaepotilona B).
- 10 Un antibiótico antitumoral que se puede utilizar como agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, una antraciclina (como aclarrubicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, amrrubicina, pirarrubicina, valrubicina o zorrubicina), una antracenediona (como mitoxantrona o pixantrona) o un antibiótico antitumoral aislado de *Streptomyces* (como actinomicina (incluida actinomicina D), bleomicina, mitomicina (incluida mitomicina C) o plicamicina).
- 15 Un inhibidor de tirosina cinasa que se puede usar como agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib o vandetanib.

- Un inhibidor de topoisomerasa que se puede utilizar como agente antineoplásico en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un inhibidor de topoisomerasa I (tal como irinotecán, topotecán, camptotecina, belotecán, rubitecán o lamelarín D) o un inhibidor de topoisomerasa II (como amsacrina, etopósido, etopósido fosfato, tenipósido o doxorubicina).
- 20

- Otros agentes antineoplásicos se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la presente invención. Los agentes antineoplásicos pueden incluir moléculas biológicas o químicas, como ligando inductor de apoptosis relacionada con TNF (TRAIL), tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol, raloxifeno, dietilstibestrol, bicalutamida, nilutamida, flutamida, aminoglutetimida, anastrozol, tetrazol, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), cetozonazol, acetato de goserrelina, leuprolido, acetato de megestrol, prednisona, mifepristona, amsacrina, bexaroteno, estramustina, irofulven, trabectedin, cetuximab, panitumumab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab, gemtuzumab, alvocidib, seliciclib, ácido aminolevulínico, metil aminolevulinato, efaproxiral, porfímero sódico, talaporfin, temoporfin, verteporfin, anagrelida, trióxido de arsénico, atrasentan, bortezomib, carmofur, celecoxib, demecolcine, elesclomol, elsamitruicin, etoglucid, lonidamina, lucantona, masoprocol, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, oblimersen, omacetaxina, sitimageno, ceradenovec, tegafur, testolactona, tiazofurina, tipifamib y vorinostat.
- 25
- 30

- Los ejemplos de agentes retinoides incluyen todos los derivados naturales, recombinantes y sintéticos o miméticos de vitamina A, por ejemplo, retinil palmitato, retinil-beta-glucuronido (vitamina A1 beta-glucuronido), retinil fosfato (vitamina A1 fosfato), retinil ésteres, 4-oxoretinol, 4-oxoretinaldehído, 3-deshidroretinol (vitamina A2), 11-cis-retinal (11-cis-retinaldehído, 11-cis o neo b vitamina A1 aldehído), 5,6-epoxiretinol (5,6-epoxi vitamina A1 alcohol), anhidroretinol (anhidro vitamina A1) y 4-cetoretinol (4-ceto-vitamina A1 alcohol), ácido retinoico all-trans (ATRA; Tretinoína; vitamina A ácido; ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6,-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico [CAS No. 302-79-4]), formulaciones de lípidos de ácido retinoico all-trans (p. ej., ATRA-IV), ácido 9-cis retinoico (9-cis-RA; Alitretinoín; Panretin™; LGD1057), ácido 13-cis retinoico (Isotretinoína), ácido (E)-4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-propenil]-benzoico, ácido 3-metil-(E)-4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-1-propenil]-benzoico, Fenretinida (N-(4-hidroxifenil)retinamida; 4-HPR), Etretrato ((éster etílico de ácido all-E)-9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-dimetil-2,4,6,8-nonatetraenoico; Tegison), Acitretin ((ácido all-E)-9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-dimetil-2,4,6,8-nonatetraenoico; Ro 10-1670; Soriatane; Neotigason), Tazaroteno (6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)-etil] nicotinato de etilo; Tazorac; Avage; Zorac), Tocoretinato (9-cis-tretinoína; Tocoferil), Adapalene (ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico; Differin), Motretinide (trimetilmetoxifenil-N-etil retinamida; Trasmaderm), retinaldehído (Retinal), CD437 (ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftaleno carboxílico; AHPN), CD2325, ST1926 ([ácido E-3-(4'-hidroxi-3'-adamantilbifenil-4-il)acrílico), ST1878 (2-[3-[2-[3-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)fenoxi]etoxi]fenoxi]isobutirato de metilo), ST2307, ST1898, ST2306, ST2474, MM11453, MM002 (3-CI-AHPC), MX2870-1, MX3350-1, MX84 y MX90-1, ácido docosaheptaenoico (DHA), ácido fitánico (ácido 3,7,11,15-tetrametil hexadecanoico), MS6682 (ácido metopreno), LG100268 (LG268), LG100324, SR11203 ([2-(4-carboxifenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1,3-ditiano), SR11217 (ácido 4-(2-metil-1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)propenil)benzoico), SR11234, SR11236 (2-(4-carboxifenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1,3-dioxano), SR11246, AGN194204, derivados de 9-cis-RA tales como LGD1069 (3-metil TTNEB; Bexaroteno; Targretin®; ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil) etenil] benzoico).
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

- Los ejemplos de inhibidores de histona desacetilasa incluyen, sin limitación, MS-275 (SNDX-275; Entinostat), FK228 (FR901228; depsipéptido; Romidepsin), CI-994 (Acetildinalina; Tacedinalina), Apicidin (ciclo[(2S)-2-amino-8-oxodecanoil-1-metoxi-L-tryptofil-L-isoleucil-(2R)-2-piperidinaxcarbonilo]), A-161906 (ácido 7-[4-(4-cianofenil)fenoxi]-heptanohidroxámico), Scriptaid (hidroxiamida de ácido 6-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isoquinolin-2-il)-hexanoico),
- 60

PXD-101 (Belinostat), CHAP (péptido que contiene ácido hidroxámico cíclico), LAQ-824 (Dacinostat), BML-EI319 (Depudecin), 03139 (Oxamflatin), NSC 696085 (Piroxamida), MW2796; MW2996, T2580 (Trapoxin A), AN-9 (Pivanex), W222305 (Tributirina) Tricostatina A, Tricostatina C, ácido butírico, ácido valproico (VPA), ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA; Vorinostat), bishidroxamida de ácido m-carboxicinámico (CBHA), ácido salicilbishidroxámico (S607; SHA; SHAM); ácido suberoil bishidroxámico (SBHA); ácido bishidroxámico azelaico (ABHA); azelaico-1-hidroxamato-9-anilida (AAHA); 3CI-UCHA (6-(3-clorofenilureido) ácido hidroxámico caproico); y butirato sódico, 4-fenilbutirato, fenilacetato, valerato, isovalerato, butiramida, isobutiramida, 3-bromopropionato y valproato.

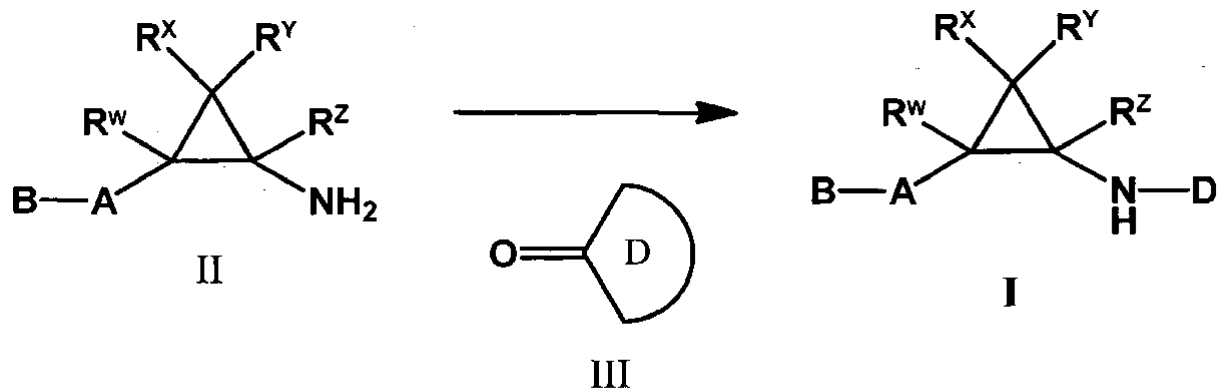
Asimismo, fármacos biológicos, como anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, constructos de anticuerpos (por ejemplo, constructos monocatenarios) y/o anticuerpos modificados (como anticuerpos injertados a CDR, anticuerpos humanizados, anticuerpos "totalmente humanizados", etc.) dirigidos contra cáncer o marcadores/factores/citocinas tumorales implicados en cáncer se pueden emplear en planteamientos co-terapéuticos con los compuestos de la invención. Los ejemplos de dichas moléculas biológicas son alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rituximab, rovelizumab, rolizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Otros agentes biológicos incluyen, entre otros, proteínas inmunomoduladoras tales como citocinas (como interleucina 2 (IL-2, Aldesleucina), Epoyetina-alfa.; EPO), granulocito-CSF (G-CSF; Filgrastin) y granulocito-macrófago-CSF (GM-CSF; Sargramostim) e interferones, (p. ej., interferón-alfa, interferón-beta e interferón-gamma), bacillus Calmette-Guerin, levamisol y octreótido, endostatina, genes supresores de tumores (p. ej., DPC4, NF- 1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 y BRCA2) y vacunas contra el cáncer (p. ej., antígenos asociados a tumores tales como gangliósidos (GM2), antígeno específico de próstata (PSA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA) (producido por cáncer de colon y otros adenocarcinomas, p. ej., cáncer de mama, pulmón, gástrico y pancreático), antígenos asociados a melanoma (MART-I, gap100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos de papilomavirus E6 y E7, células enteras o porciones/lisados de células tumorales autólogas y células tumorales alogénicas.

30 Descripción de rutas sintéticas generales

Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar de acuerdo con o en analogía a las rutas generales que se describen a continuación. A menos que se indique algo distinto, en los métodos descritos a continuación, los significados de los distintos sustituyentes en cada intermedio sintético y en cada compuesto de fórmula I tienen los significados descritos previamente con respecto a un compuesto de fórmula I. Otras rutas conocidas por el experto en la técnica, además de otros reaccionantes e intermedios, también se pueden utilizar para arribar a los compuestos de Fórmula I. Los esquemas de reacción descritos a continuación tienen como fin solamente representar ejemplos de la invención y no limitar en modo alguno la invención. En algunos de los procedimientos descritos a continuación, puede ser necesario o aconsejable proteger grupos reactivos o lábiles con grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de estos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación se conocen en la técnica (véase, por ejemplo Greene TW and Wuts PGM "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, Wiley, 2006). Siempre que esté presente un grupo protector, se requerirá una etapa de desprotección subsiguiente, que se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar conocidas en la técnica, como aquellas descritas en la referencia precedente.

En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar por alquilación reductora de un derivado de ciclopropilamino de fórmula II con una cetona de fórmula III, como se muestra en el Esquema 1 que sigue:



ESQUEMA 1

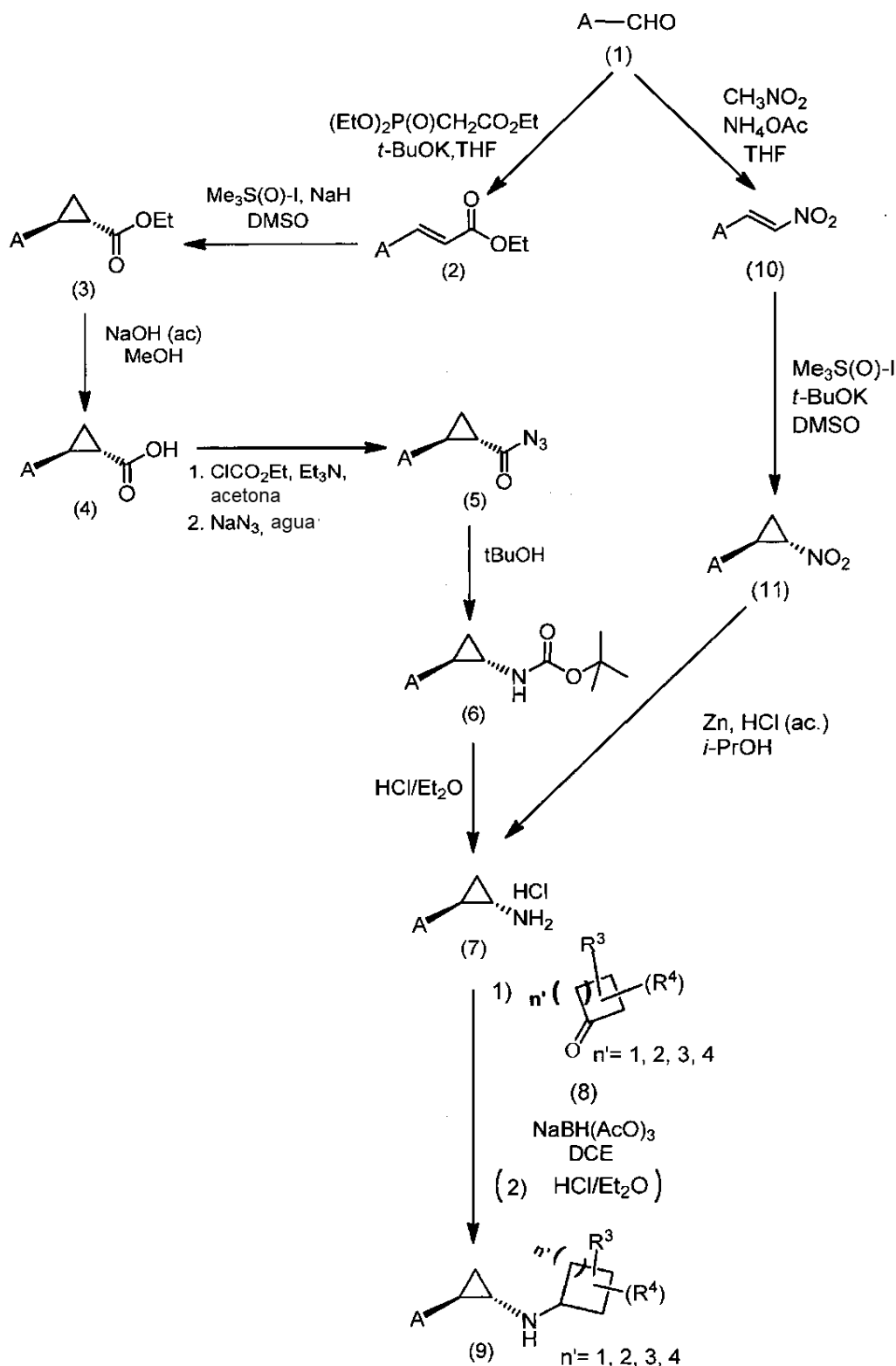
En donde A, B, D, R^w, R^x, R^y, R^z tienen el significado descrito anteriormente en relación con un compuesto de fórmula I.

- 5 Dicha alquilación reductora se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar para alquilaciones reductoras, conocidas en la técnica. Por ejemplo, un conjunto de condiciones adecuadas consiste en someter a reacción II con III usando un agente reductor tal como borohidruro (p. ej., triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio) en un disolvente adecuado tal como dicloroetano o metanol, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético. Con el fin de llevar a cabo la reacción, es necesario que cualquier otro grupo amino que pueda estar presente o bien en II o en III sea protegido usando grupos protectores de amino convencionales para evitar cualquier reacción colateral; se requerirá una etapa de desprotección subsiguiente luego si dicho grupo protector de amino está presente, con el fin de obtener un compuesto de fórmula I. Se puede usar cualquier grupo protector de amino adecuado, como por ejemplo un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc). Si se usa Boc, la desprotección se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar, por ejemplo bajo condiciones ácidas usando HCl en un disolvente orgánico tal como éter dietílico o 1,4-dioxano, o ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano. Cuando se usa HCl en la última etapa de la síntesis, los compuestos de fórmula I se obtienen como una sal de hidrocloreuro. Asimismo, si se usa TFA, los compuestos se obtendrán como un trifluoroacetato.

Los derivados de ciclopropilamino de fórmula II y las cetonas de fórmula III se comercializan o se pueden preparar siguiendo los métodos descritos en la bibliografía.

Se describen a continuación métodos más detallados para obtener compuestos de fórmula I.

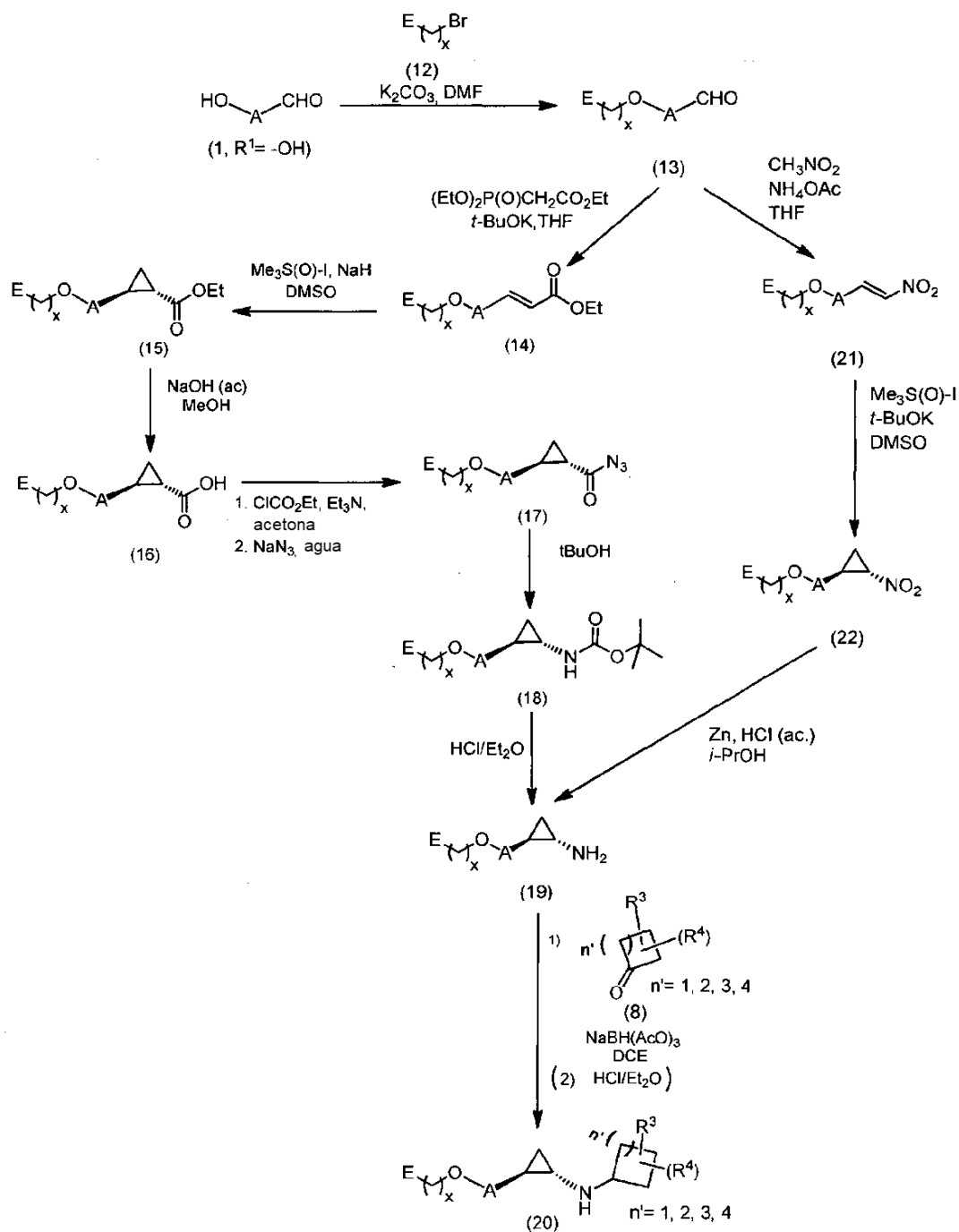
- 20 Los compuestos de Fórmula I en donde R^w, R^x, R^y, R^z = H se pueden sintetizar, por ejemplo, por la ruta general descrita en el Esquema 2. Esta ruta es particularmente adecuada para compuestos en los que B = H o R¹ ya que el correspondiente aldehído (1) o bien se comercializa o se puede obtener fácilmente. En el Esquema 2 que sigue, para fines esquemáticos "B" se ha omitido.



ESQUEMA 2: DCE (dicloroetano), DMSO (dimetilsulfóxido), THF (tetrahidrofurano), ac. = acuoso

Los aldehídos de Fórmula (1) se someten a una reacción Horner-Wadsworth-Emmons usando acetato de trietil fosfonio y una base, preferiblemente terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano para obtener los derivados de etil acrilato de fórmula (2) que luego se someten a reacción de ciclopropanación usando yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro de sodio en dimetilsulfóxido como un disolvente que conduce a derivados (trans)-etil ciclopropanocarboxilato de fórmula (3) (obtenidos como una mezcla racémica trans ((1S, 2R) y (1R, 2S))). La hidrólisis

- 5 a los correspondientes derivados de ácido (trans)-ciclopropanocarboxílico de fórmula (4) se puede llevar a cabo bajo condiciones ácidas usando por ejemplo NaOH en un disolvente adecuado tal como MeOH. La reacción subsiguiente del compuesto (4), primero con cloroformiato de etilo y trietilamina en acetona y luego con azida de sodio en agua conduce a la formación de derivados de (trans)-ciclopropanocarbonil azida de fórmula (5). La reacción con terc-butanol resulta en la formación de derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de fórmula (6). La desprotección del grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o usando HCl en 1,4-dioxano, produce la formación de los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (7).
- 10 Alternativamente, los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (7) se pueden sintetizar por reacción de aldehídos de fórmula (1) con nitrometano y acetato de amonio usando tetrahidrofurano como disolvente, produciendo la formación del nitroestireno de fórmula (10). Luego, la reacción de ciclopropanación usando yoduro de trimetilsulfonio y terc-butóxido de potasio resulta en la formación de derivados de trans nitrociclopropilo de fórmula (11) (obtenidos como una mezcla racémica trans ((1S, 2R), (1R, 2S)) y la reducción final usando zinc en ácido clorhídrico proporciona los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (7).
- 15 La alquilación reductora de los derivados de fórmula (7) con cetonas de fórmula (8) bajo condiciones estándar, por ejemplo usando triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio como agente reductor en un disolvente adecuado tal como dicloroetano o metanol produce la formación de derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (9), que corresponde a un compuesto de fórmula I, y particularmente Ia, en donde $R^w, R^x, R^y, R^z = H$. En caso de que las cetonas de fórmula (8) contengan un grupo amino protegido, por ejemplo una amina protegida con Boc (Boc: *tert*-butoxicarbonilo), será necesaria una etapa de reacción de desprotección adicional para convertir un compuesto (9), que se puede efectuar bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, o usando HCl en 1,4-dioxano.
- 20 Los aldehídos de fórmula (1) y las cetonas de fórmula (8) se comercializan o se pueden preparar usando procedimientos sintéticos conocidos a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.
- 25 Los compuestos de Fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y $L = -(CH_2)_x-O-$ (en donde x es como se definió previamente) se pueden sintetizar, por ejemplo, por la ruta general descrita en el Esquema 3:



ESQUEMA 3: DCE (dicloroetano), DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), THF (tetrahidrofurano)

La alquilación de los aldehídos de fórmula 1 (en donde R¹ = -OH) usando derivados de bromo de fórmula (12) (también podrían utilizarse otros derivados halo) y una base, preferiblemente carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida lleva a la formación de los derivados de aldehído de fórmula (13). Estos se someten a una reacción Homer-Wadsworth-Emmons bajo las mismas condiciones descritas en el Esquema 2 para obtener los derivados de etil acrilato de fórmula (14) que luego se someten a reacción de ciclopropanación bajo las mismas condiciones descritas en el Esquema 2 para dar los derivados de (trans)-etil ciclopropanocarboxilato de fórmula (15). Siguiendo las mismas condiciones de reacción descritas para la conversión de un compuesto (3) a un compuesto (7) en el esquema 2, un compuesto (15) se convierte en el derivado de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (19).

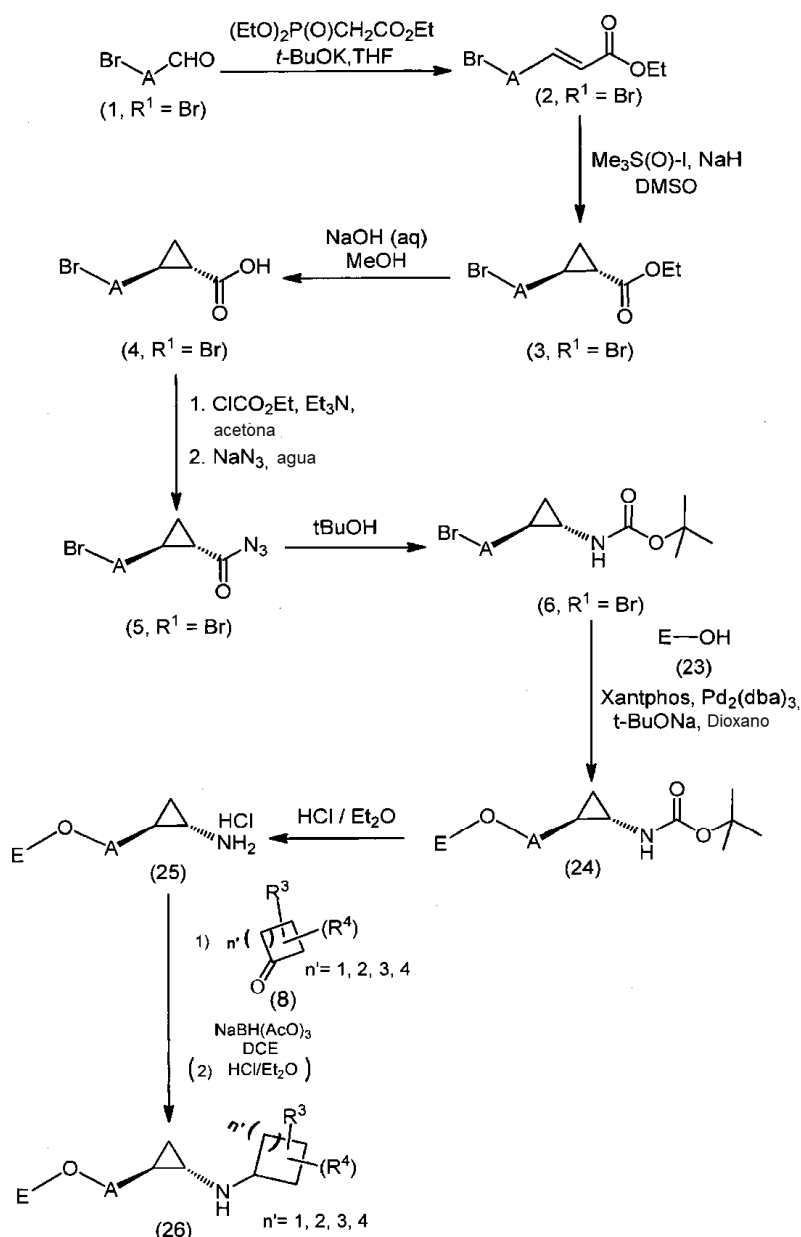
Alternativamente, los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (19) se pueden sintetizar a partir de los aldehídos de fórmula (13) por conversión a un nitroestireno (21), ciclopropanación subsiguiente para dar un compuesto

(22) y reducción del grupo nitro bajo las mismas condiciones que se describen en el esquema 2 para la conversión de un compuesto (1) a un compuesto (7) mediante los compuestos (10) y (11).

5 La alquilación reductora de los derivados de fórmula (19) con cetonas de fórmula (8) bajo las condiciones descritas en el esquema 1 o 2 proporciona un compuesto (20), que corresponde a un compuesto de fórmula I en donde B = -L-E y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y L = $-(CH_2)_x-O-$. En caso de que la cetona de fórmula (8) contenga un grupo amino protegido, por ejemplo se requerirá una amina protegida con Boc (Boc: terc-butoxicarbonilo), una etapa de reacción de desprotección adicional para convertir un compuesto (20), que se puede efectuar en condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, o usando HCl en 1,4-dioxano.

10 Los aldehídos de fórmula (1, en donde $R^1 = -OH$), derivados de bromo de fórmula (12) y las cetonas de fórmula (8) se comercializan o se pueden preparar usando procedimientos sintéticos conocidos a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

Los compuestos de Fórmula I en donde B = -L-E y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y L = -O- se pueden sintetizar, por ejemplo, por la ruta general descrita en el Esquema 4:



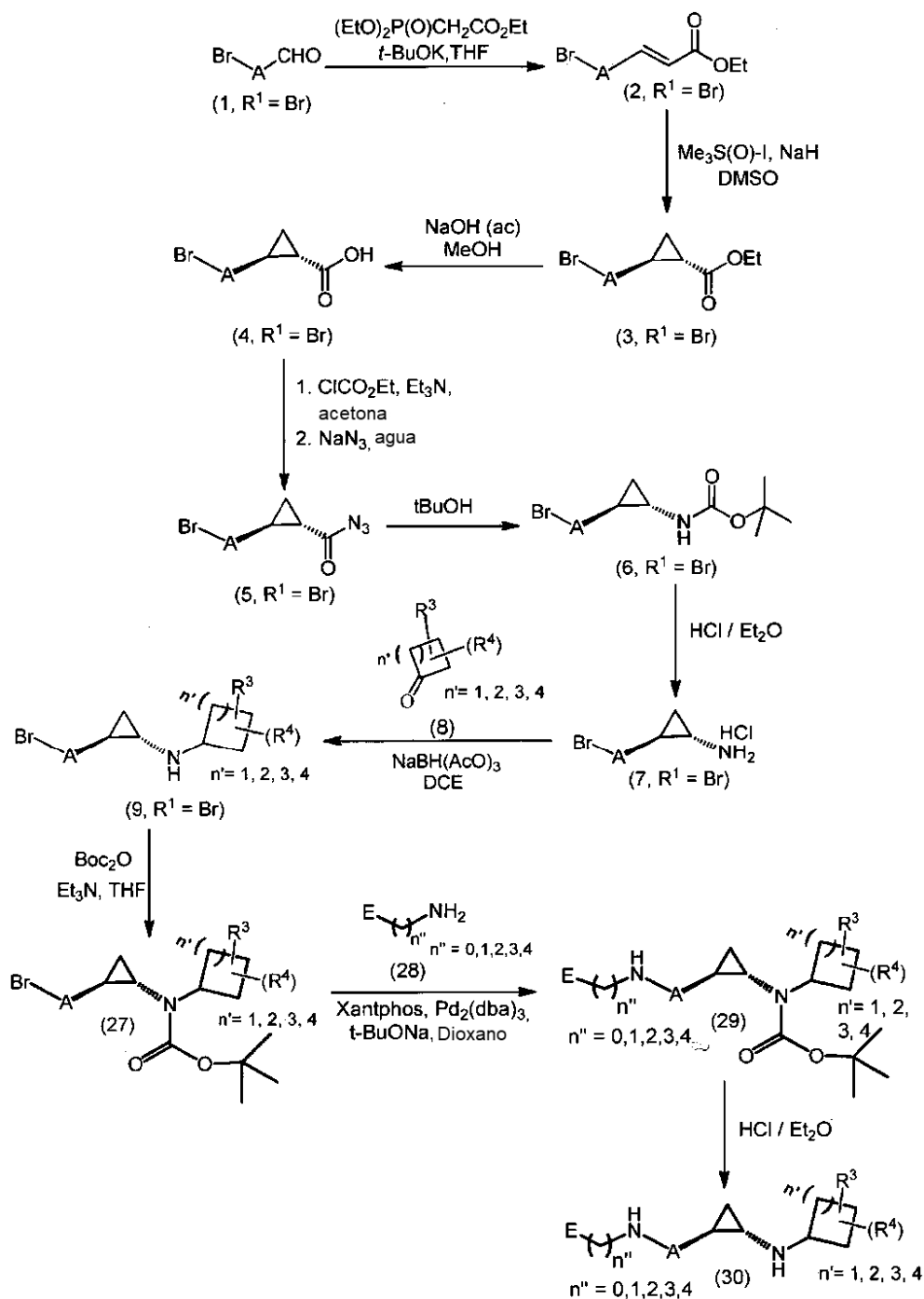
15

ESQUEMA 4: DCE (dicloroetano), DMSO (dimetilsulfóxido), $Pd_2(dba)_3$ (Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)), THF (tetrahidrofurano), Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)

5 Los aldehídos de Fórmula (1, en donde $R^1 = Br$) se someten a una reacción Homer-Wadsworth-Emmons bajo las condiciones descritas en el Esquema 2 para obtener derivados de etil acrilato de fórmula (2, en donde $R^1 = Br$) que luego se someten a reacción de ciclopropanación bajo las mismas condiciones descritas en el Esquema 2 para convertir un compuesto (2) en (3), lo que produce los derivados de (trans)-etil ciclopropanocarboxilato de fórmula (3, en donde $R^1 = Br$). Los compuestos de fórmula (3) (en donde $R^1 = Br$) se convierten a los correspondientes derivados de ácido (trans)-ciclopropanocarboxílico de fórmula (4, en donde $R^1 = Br$), que luego se convierten a los derivados de (trans)-ciclopropanocarbonil azida de fórmula (5, en donde $R^1 = Br$) y luego a los derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de fórmula (6, en donde $R^1 = Br$) siguiendo las mismas condiciones descritas en el Esquema 2. La reacción de los compuestos (6, en donde $R^1 = Br$) con derivados de hidroxilo de fórmula (23) usando un catalizador de paladio tal como Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), Xantphos y una base tal como terc-butóxido en un disolvente adecuado tal como dioxano produce la formación de derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de fórmula (24). La desprotección del grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico produce la formación de los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (25). La alquilación reductora con cetonas de fórmula (8) bajo las mismas condiciones descritas en el Esquema 1 o 2 conduce a la formación de derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (26), que corresponden a un compuesto de fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y L es O . En el caso de que las cetonas de fórmula (8) contengan un grupo amino protegido, por ejemplo una amina protegida con Boc (Boc: terc-butoxicarbonilo), se requerirá una etapa de reacción de desprotección adicional para convertir un compuesto (26), que se puede efectuar bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, usando HCl en 1,4-dioxano.

Los aldehídos de fórmula (1, en donde $R^1 = Br$), derivados de hidroxilo de fórmula (25) y cetonas de fórmula (8) se comercializan o se pueden preparar usando procedimientos sintéticos conocidos comenzando por materiales de partida fácilmente disponibles.

25 Los compuestos de Fórmula I en donde $B = -L-E$ y $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ y $L = -NH-$ o $-(CH_2)_x-NH-$ se pueden sintetizar, por ejemplo, por la ruta general descrita en el Esquema 5.



ESQUEMA 5: Boc_2O (dicarbonato de di-terc-butilo), DCE (dicloroetano), DMSO (dimetilsulfóxido), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

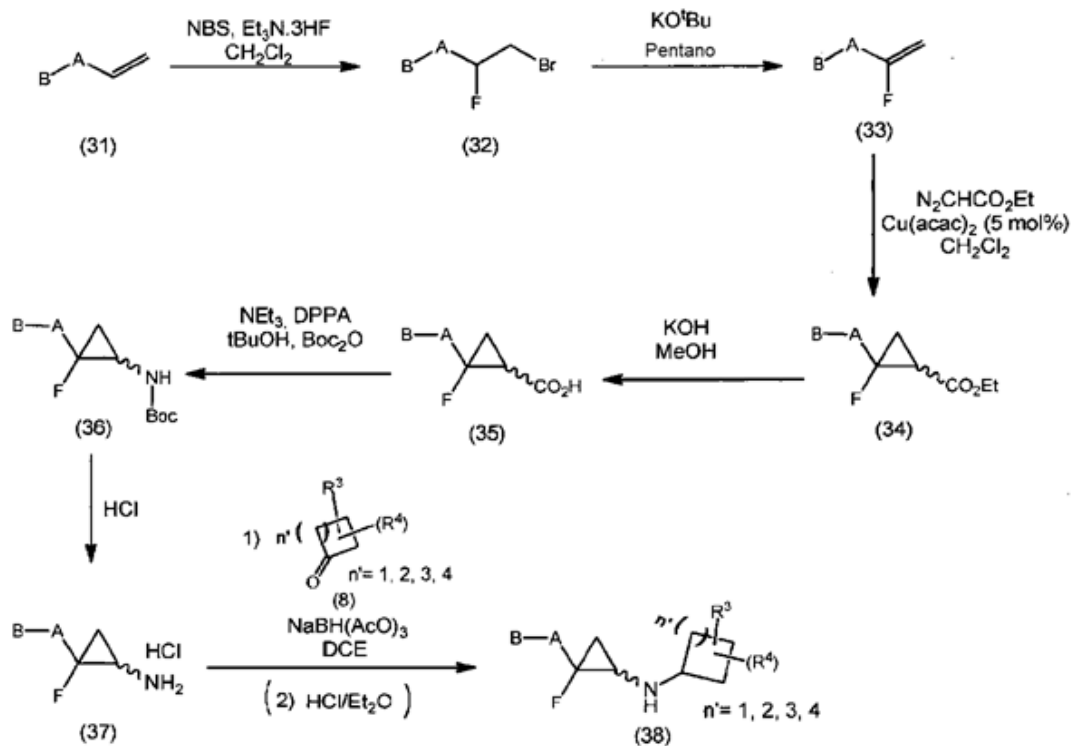
(tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)), THF (tetrahidrofurano), Xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno).

5 Derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de fórmula (6, en donde $R^1 = \text{Br}$), obtenidos siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Esquema 4, se convierten a los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (7, en donde $R^1 = \text{Br}$) por desprotección del grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o usando HCl en 1,4-dioxano. La alquilación reductora de los compuestos (7, $R^1 = \text{Br}$) con cetonas de fórmula (8) bajo las mismas condiciones descritas anteriormente, por ejemplo usando triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor en un disolvente adecuado tal como dicloroetano o metanol, conduce a la formación de derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (9, en donde $R^1 = \text{Br}$). La reacción de (9, $R^1 = \text{Br}$) con dicarbonato de di-*t*-butilo bajo condiciones básicas usando por ejemplo trietilamina en un

disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano conduce a los derivados protegidos con Boc de fórmula (27), que luego se someten a reacción con derivados amino de fórmula (28) usando un catalizador de paladio tal como Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), Xantphos y una base tal como terc-butóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como dioxano para dar los derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de fórmula (29). La desprotección del grupo Boc de un compuesto (29) en condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico conduce a la formación de los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (30), que corresponden al compuesto de fórmula I en donde B = -L-E y R^w, R^x, R^y, R^z = H y L = -NH- o -(CH₂)_x-NH-.

Los aldehídos de fórmula (1, en donde R¹ = Br), aminas de fórmula (28) y cetonas de fórmula (8) se comercializan o se pueden preparar usando procedimientos sintéticos conocidos comenzando por materiales de partida fácilmente disponibles.

Los compuestos de Fórmula I en donde R^w = F se pueden sintetizar, por ejemplo, por la ruta general descrita en el Esquema 6. Ese método es útil para obtener compuestos que tienen o bien una configuración trans o cis en el anillo ciclopropilo (es decir, en donde los grupos B-A- y -NH-D están en configuración trans o cis), o mezclas de estos, dado que la reacción de ciclopropanación utilizada produce una mezcla de isómeros cis/trans, como se representa en la línea ondeada del Esquema 6, que se puede usar como tal para obtener los compuestos de la invención como mezclas cis/trans, o se puede separar si se desea para proporcionar al final de la síntesis los productos cis o tras deseados.



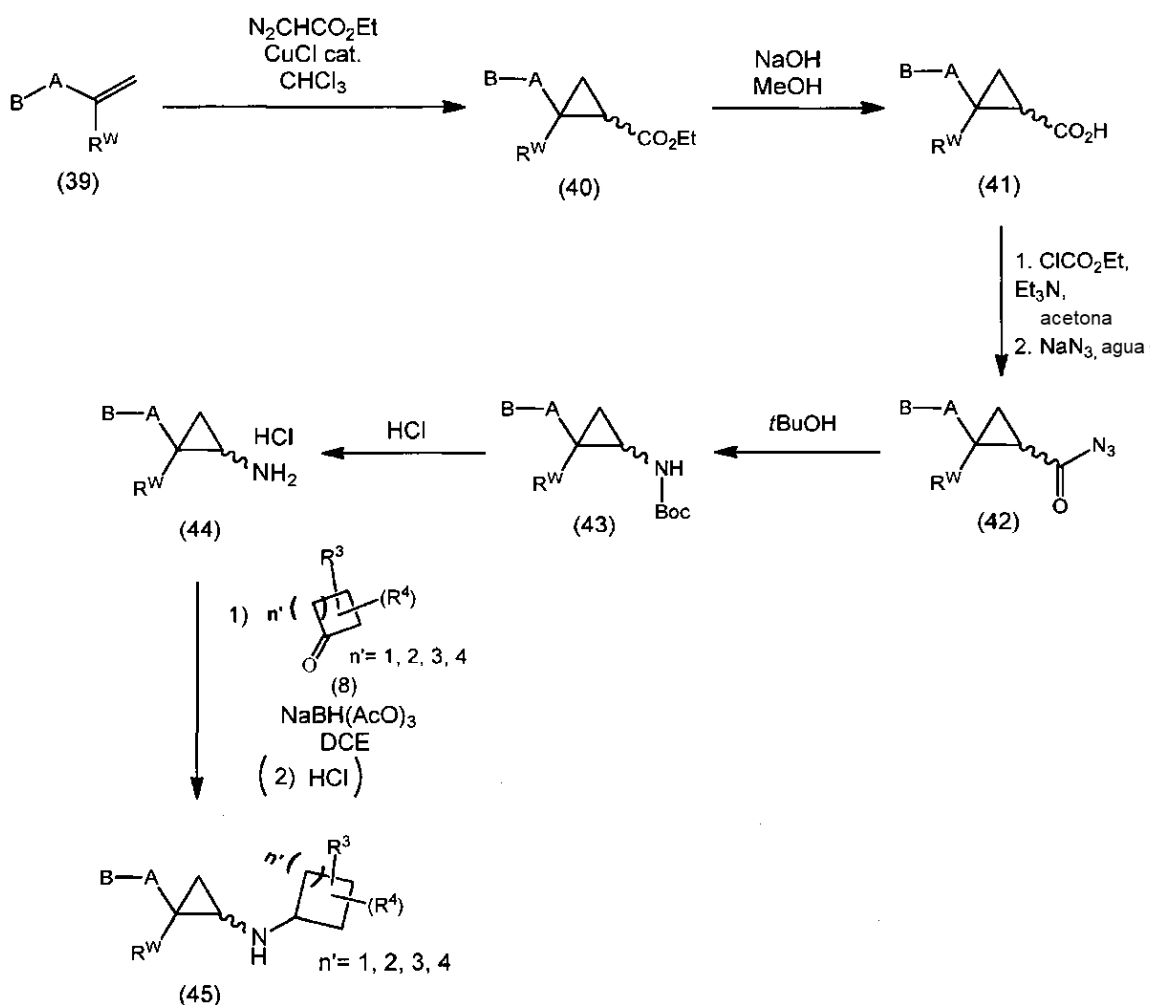
ESQUEMA 6: Boc₂O (dicarbonato de di-*tert*-butilo), DCE (dicloroetano), DPPA (difenílfosforil azida), Cu(acac)₂ (acetilacetonato de cobre(II)), NBS (N-bromosuccinimida).

La bromofluoración de los derivados de fórmula (31) usando N-Bromosuccinimida y trihidrofluoruro de trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano conduce a la formación de derivados de fluoro de fórmula (32). La reacción de eliminación usando una base, como por ejemplo terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado, por ejemplo pentano, produce derivados fluoro de fórmula (33). La ciclopropanación usando diazoacetato de etilo y acetilacetonato de cobre (II), como catalizador, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, produce mezclas 1:1 de derivados cis y trans de fórmula (34). Los diastereómeros se pueden separar en este punto o bien cromatográficamente o, después de la saponificación (efectuada bajo condiciones básicas usando, por ejemplo, NaOH en un disolvente adecuado tal como MeOH), por recristalización de los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula (35). La degradación Curtius a ciclopropaminas protegidas con Boc de fórmula (36) se puede efectuar usando una base, como por ejemplo, trietilamina, difenílfosforil azida y dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente adecuado, como por ejemplo, terc-butanol. La desprotección del grupo Boc bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en éter dietílico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o HCl en 1,4-dioxano, conduce a la formación de los derivados de ciclopropanamina de fórmula (37). La alquilación reductora con cetonas de fórmula (8) bajo las mismas

condiciones descritas en el Esquema 1 o 2 conduce a la formación de derivados de ciclopropilamino de fórmula (38), que corresponden a un compuesto de fórmula I en donde $R^w = F$. En el caso de que las cetonas de fórmula (8) contengan un grupo amino protegido, por ejemplo una amina protegida con Boc (Boc: terc-butoxicarbonilo), será necesaria una etapa de reacción de desprotección adicional para convertir un compuesto (38), que se puede llevar a cabo bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 2M en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, utilizando HCl en 1,4-dioxano.

Los compuestos de fórmula (31) y las cetonas de fórmula (8) se comercializan o se pueden preparar usando procedimientos sintéticos conocidos, comenzando por materiales de partida fácilmente disponibles.

Los compuestos de fórmula I en donde R^w es H, fluoro o alquilo C_{1-4} y $R^x, R^y, R^z = H$ se pueden sintetizar, por ejemplo, por la ruta general descrita en el Esquema 7 que sigue. Este método es útil para obtener compuestos en los que R^w es distinto de hidrógeno que tienen o bien una configuración trans o cis en el anillo ciclopropilo (es decir, en donde los grupos B-A- y -NH-D están en configuración trans o cis), además de compuestos de fórmula I en donde $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ (es decir, un compuesto de fórmula Ia) que tienen una configuración cis, dado que la reacción de ciclopropanación utilizada proporciona una mezcla de isómeros cis/trans, según lo representado por la línea ondulada del Esquema 7, que se puede separar para proporcionar los compuestos cis o trans deseados de la invención.



ESQUEMA 7: DCE (dicloroetano)

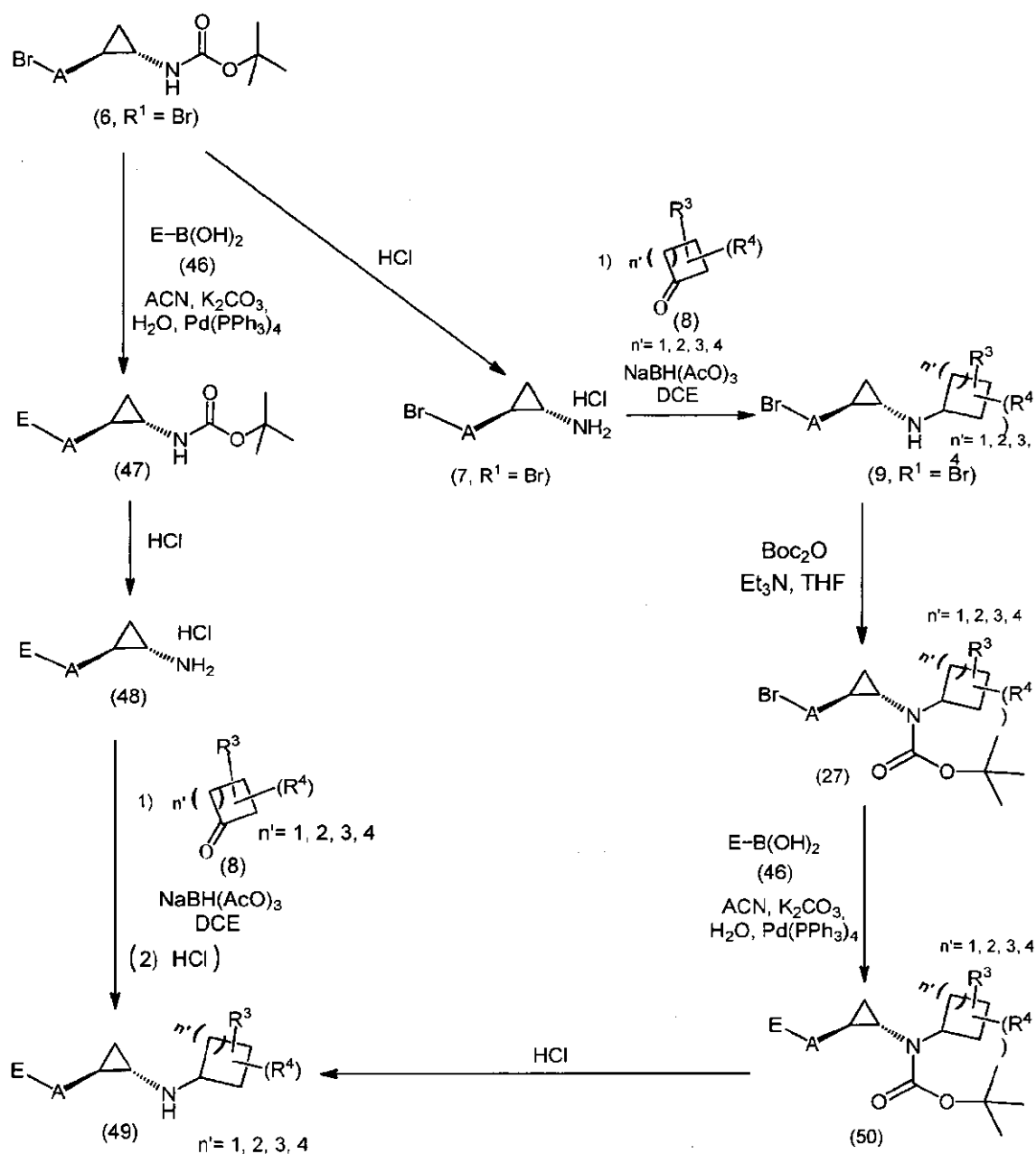
Los derivados de fórmula (39) se someten a ciclopropanación usando diazoacetato de etilo y cloruro de cobre (I), como catalizador, en un disolvente adecuado tal como cloroformo, proporcionando una mezcla 1:1 de derivados cis y trans de fórmula (40). Alternativamente, se puede utilizar el catalizador de cobre descrito en el Esquema 6. Los diastereómeros se pueden separar en este punto o bien cromatográficamente o, después de la saponificación (efectuada bajo condiciones básicas utilizando, por ejemplo, NaOH en un disolvente adecuado tal como MeOH), por recristalización de los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula (41). La degradación Curtius a las ciclopropilaminas protegidas con Boc de fórmula (43) se puede llevar a cabo usando primero cloroformiato de etilo y una base, como por ejemplo, trietilamina en un disolvente adecuado, como por ejemplo, acetona, y posterior reacción

con azida de sodio en agua, produciendo derivados de ciclopropanocarbonil azida de fórmula (42). La reacción con terc-butanol resulta en la formación de ciclopropilaminas protegidas con Boc de fórmula (43).

5 La desprotección del grupo Boc bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl en 1,4-dioxano en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o HCl en Et₂O usando Et₂O como disolvente lleva a la formación de los derivados de ciclopropanamina de fórmula (44). La alquilación reductora con las cetonas de fórmula (8) bajo las mismas condiciones descritas en el Esquema 1 produce la formación de los derivados de ciclopropilamino de la invención, designados como compuestos de fórmula (45) en el esquema anterior. En el caso de que la cetona de fórmula (8) contenga un grupo amino protegido, por ejemplo una amina protegida con Boc (Boc: terc-butoxicarbonilo), será necesaria una etapa de reacción de desprotección adicional para convertir un compuesto (45), que se puede efectuar bajo condiciones 10 ácidas, por ejemplo utilizando HCl en 1,4-dioxano en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o HCl en Et₂O usando Et₂O como disolvente.

Los compuestos de fórmula (39) y las cetonas de fórmula (8) se comercializan o se pueden preparar usando procedimientos sintéticos conocidos, comenzando por materiales de partida fácilmente disponibles.

15 Los compuestos de Fórmula I en donde B = -L-E y R^w, R^x, R^y, R^z = H y L = enlace se pueden sintetizar, por ejemplo, por la ruta general descrita en el Esquema 8.



ESQUEMA 8: ACN (acetonitrilo), DCE (dicloroetano), DMSO (dimetilsulfóxido), THF (tetrahidrofurano)

Los derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de fórmula (6), obtenidos siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Esquema 4, se convierten en los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (47) por reacción con derivados de éster o ácido borónico de fórmula (46) usando un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y agua, una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). La desprotección del grupo Boc bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl en 1,4-dioxano en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano conduce a la formación de los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (48). La alquilación reductora con cetonas de fórmula (8) bajo las mismas condiciones descritas en el Esquema 1 conduce a la formación de los derivados de (trans)-ciclopropilamina de fórmula (49), que corresponden a los compuestos de fórmula I en donde B = -L-E y R^w, R^x, R^y, R^z = H y L = enlace. Si las cetonas de fórmula (8) contienen un grupo amino protegido, por ejemplo una amina protegida con Boc (Boc: terc-butoxicarbonilo), será necesaria una etapa de reacción de desprotección adicional para convertir un compuesto (49). La desprotección

se puede efectuar bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl 1,4-dioxano en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o HCl en Et₂O usando Et₂O como disolvente.

5 Alternativamente, los derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (49) se pueden sintetizar por eliminación del grupo Boc de los derivados de (trans)-ciclopropilcarbamato de terc-butilo de fórmula (6) bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, lo que da como resultado los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (7). La alquilación reductora de los compuestos (7) con las cetonas de fórmula (8) bajo las mismas condiciones descritas en el Esquema 1 o 2, por ejemplo usando triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio como agente reductor en un disolvente adecuado tal como dicloroetano o metanol, lleva a la formación de los derivados de (trans)-ciclopropilamino de fórmula (9). La reacción de (9) con dicarbonato de di-*t*-butilo bajo condiciones básicas usando, por ejemplo, trietilamina en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano conduce a los derivados protegidos con Boc de fórmula (27). Estos se convierten en los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (50) por reacción con ácido borónico comercialmente disponible o derivados de éster de fórmula (46) usando un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y agua, una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio y un catalizador de paladio tal como Tetraquis(trifenilfosfina) Paladio (0). La eliminación del grupo Boc bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl en 1,4-dioxano en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o HCl en Et₂O usando Et₂O como disolvente, conduce a la formación de los derivados de (trans)-ciclopropanamina de fórmula (49).

Los aldehídos de fórmula (1), los derivados de éster o ácido borónico de fórmula (46) y las cetonas de fórmula (8) se comercializan o se pueden preparar usando procedimientos sintéticos conocidos comenzando por materiales de partida fácilmente disponibles.

Asimismo, algunos compuestos de la invención se pueden obtener a partir de otros compuestos de fórmula I por reacciones de interconversión apropiadas de grupos funcionales presentes en un compuesto de fórmula I en una o varias etapas, usando reacciones conocidas en síntesis orgánica bajo condiciones experimentales estándar. Dichas transformaciones se pueden llevar a cabo con R¹, R² o R³ e incluir, por ejemplo, la sustitución de una amina primaria o secundaria o de un alcohol por tratamiento con un agente alquilante, la reducción de un grupo nitro a una amina, la conversión de una amina a una amida, sulfonamida, sulfamida, carbamato o urea, el acoplamiento reticulado catalizado por paladio de aminas con aril haluros, etc. Dichas reacciones de interconversión se pueden efectuar con un compuesto de fórmula I así como también mediante cualquier intermedio sintético adecuado descrito en los Esquemas precedentes.

Las sales de un compuesto de fórmula I se pueden obtener durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención o se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente del ácido deseado (o base) para dar la sal en un modo convencional.

En los esquemas 2 a 5 y 8 anteriores, la reacción de ciclopropanación bajo las condiciones descritas siempre lleva a una mezcla racémica de los isómeros trans de los compuestos (3), (11), (15) y (22). Si los procedimientos sintéticos continúan usando la mezcla racémica trans así obtenida, se obtienen los correspondientes compuestos de fórmula I como mezclas de isómeros trans. Asimismo, en los esquemas 6 y 7, la reacción de ciclopropanación bajo las condiciones descritas lleva a una mezcla de isómeros cis/trans de los compuestos (34) y (40). Si el procedimiento sintético continúa usando dicha mezcla de isómeros, se obtienen los correspondientes compuestos de fórmula I como mezclas de isómeros cis/trans. Tal como se emplean en la presente memoria, cis y trans se refieren a la disposición de grupos -A-B frente a -NH-D en el anillo ciclopropilo.

Si los procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención dan origen a mezclas de estereoisómeros, los estereoisómeros individuales de un compuesto de fórmula I se pueden obtener por separación de un compuesto de fórmula I obtenido como una mezcla de estereoisómeros, usando métodos conocidos tales como formación de pares diastereoméricos por formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre, o por cromatografía preparativa quiral. Alternativamente, es posible obtener intermedios sintéticos ópticamente puros o enantioméricamente enriquecidos, que pueden luego utilizarse como tales en pasos subsiguientes, en distintas etapas de los procedimientos sintéticos anteriormente descritos, empleando cualquier método conocido para resolución quiral. Preferiblemente, la separación quiral se lleva a cabo en las trans-ciclopropilaminas de fórmula (7), (19), (25), (37) o (48). La separación puede además llevarse a cabo en otras etapas del procedimiento, por ejemplo en un compuesto de fórmula (34) o (40). Un método adecuado para obtener los enantiómeros de las trans ciclopropilaminas (7), (19), (25), (37) y (48) comprende poner en contacto una ciclopropilamina trans-sustituida con un agente de recristalización quiral en un disolvente (particularmente bajo condiciones 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 este modo un enantiómero de una ciclopropilamina trans N-sustituida. Un agente de recristalización quiral adecuado es ácido S (+) mandélico, ácido D (-) tartárico, ácido L (+) tartárico, ácido L (-) di-*p*-toluol tartárico o ácido R (-) mandélico. Los disolventes adecuados son tetrahidrofurano, etanol o mezclas de estos con H₂O.

Alternativamente, es posible para un experto en la técnica obtener compuestos finales ópticamente puros o enantioméricamente enriquecidos (o intermedios sintéticos) usando cromatografía quiral.

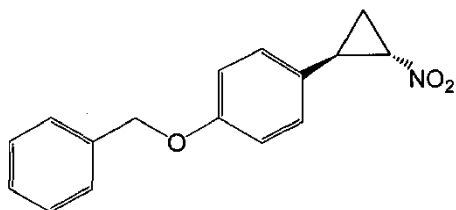
Ejemplos

A menos que se indique algo distinto, en los compuestos de todos los Ejemplos de la presente memoria, la configuración estereoquímica se define con el nombre químico indicado para el respectivo compuesto, aunque la estructura dibujada puede representar una configuración más específica. No obstante, la invención se refiere a todos los estereoisómeros de los compuestos descritos y definidos en este documento. Por consiguiente, la invención abarca los compuestos descritos en los Ejemplos según se definen con sus nombres químicos y, además, también los correspondientes compuestos que tienen la configuración absoluta que se muestra en las respectivas estructuras trazadas.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

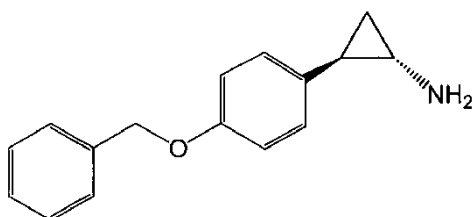
- 10 ACN: acetonitrilo, AcOH: ácido acético, ac: acuoso, Boc: terc-butiloxicarbonilo, (Boc)₂O: dicarbonato de di-terc-butilo, brn: multiplete ancho, brs: singlete ancho, Cu(acac)₂: acetilacetato de cobre (II), d: doblete, DCE: 1,2-dicloroetano, DCM: diclorometano, DMF: N,N-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido, DPPA: difenilfosforil azida, Et₂O: éter dietílico, EtOAc: acetato de etilo, HPLC: cromatografía de líquidos de alto rendimiento, m: multiplete, MEM: éter metoxi metílico, MeOH: metanol, NBS: N-bromosuccinimida, NMR: resonancia magnética nuclear, Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), Pet éter: éter de petróleo, q: cuadruplete, Rf: factor de retención, RT: temperatura ambiente, s: singlete, sat.: saturado, t: triplete, TEA: trietilamina, THF: tetrahidrofurano, TLC: cromatografía en capa fina, Xantphos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

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



- 20 Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (0,62 g, 2,82 mmol) en porciones a una disolución de *t*-BuOK (0,32 g, 2,82 mmol) en DMSO seco (5 ml). Después de 10 min, una disolución de 1-(benciloxi)-4-[(E)-2-nitrovinil]benceno (0,60 g, 2,35 mmol) en DMSO (5 ml) se transfirió con cánula, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (3x10 ml); las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2x15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Después de eliminar el disolvente, el aceite anaranjado residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5% EtOAc/hexanos) proporcionando 0,16 g de 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno [R_f = 0,5 (20% EtOAc/hexanos), sólido blanco, 26% rendimiento].

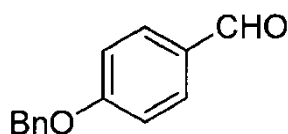
Intermedio B: Trans-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropanamina



- 30 Se añadió polvo de Zn (1,97 g, 30 mmol) en pequeñas porciones, durante un período de 30 min, a una disolución vigorosamente agitada de 1-(benciloxi)-4-[(trans)-2-nitrociclopropil]benceno (Intermedio A, 0,81 g, 3,0 mmol) en *i*-PrOH (25 ml) y HCl (11 ml de disolución acuosa 2,7 N, 30 mmol). Después de 17 h, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite que se lavó con 10 ml de metanol. El filtrado se concentró y se añadieron 10 ml de agua, lavando con CH₂Cl₂ (3x15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Después de eliminar el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando 0,50 g de (trans)-2-[4-(benciloxi)fenil]ciclopropanamina [R_f = 0,2 (10% MeOH/CH₂Cl₂), sólido blanco, 70% rendimiento].

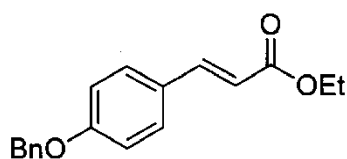
¹H-NMR (MeOH, 250 MHz, δ_□): 7,45-7,27 (m, 5H, ArH); 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH); 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH); 5,03 (s, 2H, CH₂); 2,41-2,34 (m, 1H, CH); 1,86-1,76 (m, 1H, CH); 0,98-0,85 (m, 2H, CH₂).

Intermedio C: 4-(benciloxi)benzaldehído



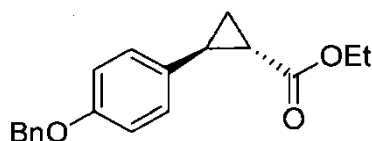
5 Se añadió carbonato de potasio (678 g, 4,91 mol) a una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (200 g, 1,63 mol) en DMF (2 L) seguido de adición de bencil bromuro (214 ml, 1,80 mol) a 0° C y se agitó durante 18 h a TA. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (3 L), se filtró el sólido y se secó para obtener 4-(benciloxi)benzaldehído (230 g, 66 %).

Intermedio D: (E)-etil 3-(4-(benciloxi)fenil)acrilato



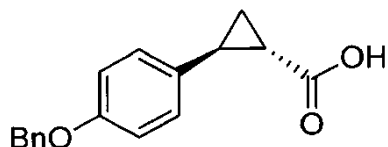
10 Se añadió trietil fosfonoacetato (259 ml, 1,3 mol) lentamente gota a gota a una disolución de *tert*-butóxido de potasio (145 g, 1,29 mol) en THF seco (2 L) a -5 °C y se agitó durante 30-45 min. Luego se añadió gota a gota y lentamente una disolución de 4-(benciloxi)benzaldehído (Intermedio C, 230 g, 1,08 mol) en THF seco (1,5 L) a -10 °C durante un período de 15 min y se agitó durante 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (1 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ (1 L), agua (1 L), salmuera (1 L), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para obtener (E)-etil 3-(4-(benciloxi)fenil)acrilato bruto (290 g, 95 %). El bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio E: (Trans)-etil 2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato



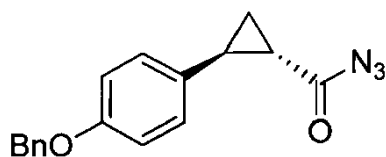
20 Se añadió yoduro de trimetil sulfoxonio (224 g, 1,02 mol) en porciones a una suspensión de NaH (40,8 g, 1,02 mol) en DMSO seco (2 L) a TA durante un período de 20 min y se agitó durante 1 h hasta la formación de una disolución clara. Se añadió una disolución de (E)-etil 3-(4-(benciloxi) fenil) acrilato (Intermedio D, 240 g, 0,85 mol) en DMSO seco (2 L) gota a gota, y se agitó a TA durante 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (2 L), se extrajo con EtOAc (2 x 1 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua con hielo (1 L), salmuera (1 L), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se evaporaron para proporcionar (Trans)-etil 2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato (142 g, 58,6 %) en la forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

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



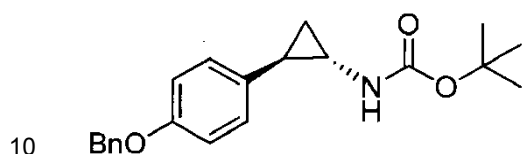
30 Se añadió disolución 4N de NaOH (4 L) a una disolución de (trans)-etil 2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato (Intermedio E, 250 g, 0,844 mol) en Metanol (1,2 L) a 0 °C y se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua (1 L), se acidificó con disolución 4 N de HCl, se extrajo con EtOAc (2 x 2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 L), salmuera (1 L), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar ácido (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (190 g, 84 %) en la forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 Intermedio G: (Trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarbonil azida



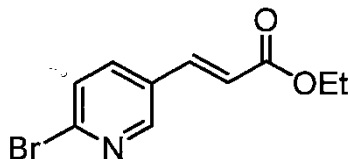
5 Se añadió cloroformiato de etilo (143 ml, 1,48 mol) a una disolución de ácido (trans)-2-(4-(benciloxi) fenil) ciclopropanocarboxílico (Intermedio F, 190 g, 0,70 mol), Trietil amina (229 ml, 1,63 mol) en acetona (2,8 L) a -20 °C y se agitó durante 1 h, luego se añadió una disolución de NaN₃(138 g, 2,1 mol) en agua (200 ml) y se agitó a TA durante 30 min. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (2 L), se lavó con agua (2 L), salmuera (1 L), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarbonil azida (178 g, 85,9 %).

Intermedio H: ((Trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo



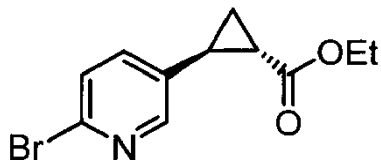
10 Una disolución de (trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanocarbonil azida (Intermedio G, 178 g, 0,64 mol) en *tert*-butanol (2,6 L) se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando (SiO₂) EtOAc: Pet éter (4: 96) para obtener ((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (78 g, 37,8 %) en la forma de un sólido blanquecino.

15 Intermedio I: (E)-etil 3-(6-bromopiridin-3-il)acrilato



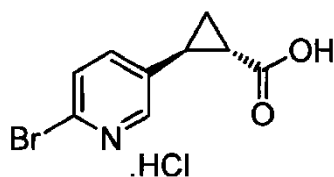
20 Se añadió lentamente y gota a gota trietil fosfonoacetato (26,6g, 118,8 mmol) a una mezcla de *tert*-butóxido de potasio (14,5g, 129,6 mmol) en THF seco (200 ml) a -5 °C, se agitó durante 20 min y luego se añadió lentamente y gota a gota una disolución de 6-bromopiridina-3-carboxaldehído (20 g, 108 mmol) en THF seco (100 ml) a -5 °C y se agitó durante 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (350 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ (250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para obtener (E)-etil 3-(6-bromopiridin-3-il) acrilato (20 g, 72,9 %) en la forma de un líquido de color pardo. Esto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Intermedio J: (Trans)-etil-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato



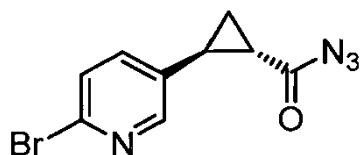
30 Se añadió yoduro de trimetil sulfoxonio (20,8 g, 94,7 mmol) en pequeñas porciones a una suspensión de hidruro de sodio (4 g, 170,6 mmol) en DMSO seco (400 ml) a TA, se agitó durante 1 h hasta obtener una disolución clara. Se añadió una disolución de (E)-etil 3-(6-bromopiridin-3-il) acrilato (Intermedio I, 20 g, 78,7 mmol) en DMSO seco (20 ml) y se agitó durante 4 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (700 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera (250 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar (trans)-etil-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato (10 g, 47 %) en la forma de un líquido pardo.

Intermedio K: Hidrocloruro de ácido (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico



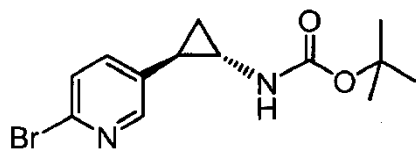
Se añadió disolución 4N de NaOH (60 ml) a una disolución de (trans)-etil-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato (Intermedio J, 10 g, 37,1 mmol) en metanol (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua con hielo (250 ml) y se acidificó con disolución de HCl 4 N, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera (250 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para dar hidrocloreto de ácido (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (5 g, 55,8 %) en la forma de un sólido de color pardo ligero.

Intermedio L: (Trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarbonil azida



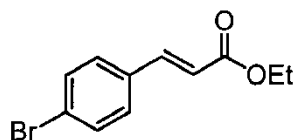
Se añadió cloroformiato de etilo (5,8 ml, 62 mmol) a una disolución de hidrocloreto de ácido (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (Intermedio K, 5 g, 20,7 mmol) y Et₃N (14,2 ml, 103,7 mmol) en acetona (100 ml) a -5 °C, luego la mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 1 h, luego se añadió una disolución de NaN₃ (2,7 g, 41,4 mmol) en agua (10 ml) y se agitó durante 30 min a TA. Después de completar, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml), salmuera (80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó para obtener (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarbonil azida (2,5 g, 45,5 %) en la forma de un líquido gomoso de color pardo.

Intermedio M: (Trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo



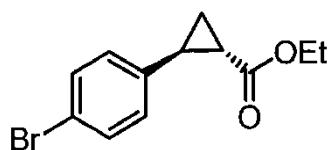
Una disolución de (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarbonil azida (Intermedio L, 2,5 g, 9,36 mmol) en *tert*-butanol (80 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO₂) eluyendo con EtOAc: Hexano (2: 8) para obtener (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 37,5 %) en la forma de un sólido amarillo ligero. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (q, 1H), 1,23 (quin, 1H), 1,45 (s, 9H), 2,01 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 4,88 (br, 1H), 7,36 (s, 2H), 8,20 (s, 1H).

Intermedio N: (E)-etil 3-(4-bromofenil)acrilato



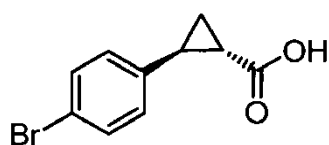
Una disolución de fosonoacetato de trietilo (13,1 g, 0,0589 mol) se añadió lentamente (gota a gota) a una disolución de *tert*-butóxido de potasio (6,59 g, 0,0589 mol), en THF seco (150 ml) a -5 °C, se agitó durante 30-45 min a la misma temperatura, luego se añadió lentamente y gota a gota una disolución de 4-Bromo benzaldehído (10 g, 0,054 mol), en THF seco (50 ml) a -5 °C durante un período de 15 min, se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura. Después de completar la reacción por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (300 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución sat de NaHCO₃ (200 ml), agua (200 ml), salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para obtener (E)-etil 3-(4-bromofenil) acrilato bruto (10 g, 72 %) en la forma de un líquido verde pálido. Esto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio O: (Trans)-etil 2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato



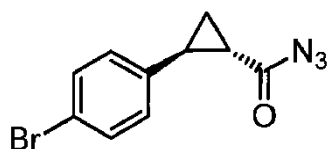
Se añadió lentamente yoduro de trimetil sulfoxonio (5,19 g, 0,0236 mol) en pequeñas porciones durante un período de 20 min. a una suspensión de hidruro de sodio (0,44 g, 0,0236 mol) en DMSO seco (80 ml) a TA, se agitó durante 1 h, hasta la formación de una disolución clara. Luego se añadió lentamente y gota a gota una disolución de (E)-etil 3-(4-bromofenil) acrilato (Intermedio N, 5 g, 0,01968), en DMSO seco (20 ml), se agitó a TA durante 30 min. Después de completar la reacción, según lo comprobado por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua con hielo (2 x 150 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para obtener (*trans*)-etil 2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (4 g, 75,9 %) en la forma de un líquido verde. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

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



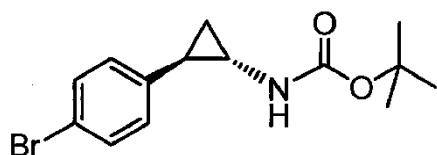
Se añadió NaOH 4N (20 ml) a una disolución de (*trans*)-etil 2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (Intermedio O, 4 g, 0,0149 mol), en Metanol (40 ml) y se agitó a TA durante 2 h. Después de completar la reacción, según lo comprobado por TLC, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con disolución de HCl 4 N, el sólido formado se filtró y se secó para obtener ácido (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (2,59 g, 72 %), en la forma de un sólido blanco.

Intermedio Q: (Trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonil azida



Se añadió cloroformiato de etilo (1,9 ml) a una disolución de ácido (*trans*)-2-(4-bromofenil) ciclopropanocarboxílico (Intermedio P, 4 g, 0,0165 mol) y Et₃N (2,51 ml, 0,0199 mol) en acetona (60 ml) a -20 °C, se agitó a la misma temperatura por 1 h, luego se añadió una disolución de NaN₃ (1,3 g, 0,0199 mol) en agua (5 ml), y se agitó durante 30 min a TA. Después de que la reacción se había completado, según lo comprobado por TLC, el disolvente se evaporó y el residuo bruto se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó para obtener (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonil azida (4 g). El residuo bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

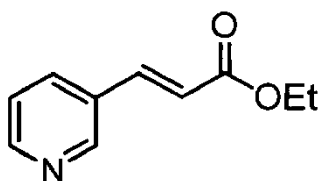
Intermedio R: (Trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo



Una disolución de (*trans*)-2-(4-bromofenil) ciclopropanocarbonil azida (Intermedio Q, 4 g) en terc-Butanol (40 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de que la reacción se había completado, según lo comprobado por TLC, el disolvente se evaporó y el residuo se vertió en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con EtOAc: éter de petróleo (2: 98), para obtener (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (2,5 g, 48 % 2 etapas totales) en la forma de un sólido blanco.

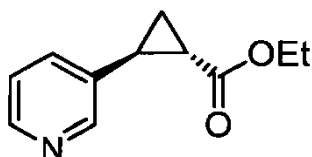
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1,07-1,19 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); 2,05-1,94 (m, 1H); 2,72-2,62 (m, 1H); 4,85 (br, 1H); 7,09-6,96 (m, 2H); 7,44-7,33 (m, 2H).

Intermedio S: (E)-etil 3-(piridin-3-il)acrilato



Una disolución de fosonoacetato de trietilo (66,75 ml, 336,44 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de *tert*-butóxido de potasio (37,7 g, 280,37 mmol) en THF seco (300 ml) a -5 °C durante un periodo de 10 min, y se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se añadió gota a gota una disolución de nicotinaldehído (30 g, 280,37 mmol) en THF seco (50 ml) a 0 °C durante un periodo de 15 min, y se agitó a TA por 2 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución sat. de NaHCO₃ (200 ml), agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar (E)-etil 3-(piridin-3-il) acrilato líquido bruto (42 g, 84,67 %). El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

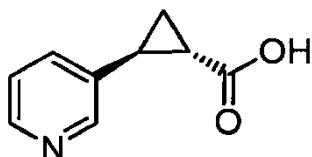
10 Intermedio T: (Trans)-etil 2-(piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato



Se añadió en porciones yoduro de trimetil sulfoxonio (14,90 g, 67,76 mmol) a una suspensión de NaH (2,71 g, 67,76 mmol) DMSO seco (100 ml) a TA durante un periodo de 20 min. y se agitó durante 1 h hasta la formación de una disolución clara. Se añadió gota a gota una disolución de (E)-etil 3-(piridin-3-il) acrilato (Intermedio S, 10 g, 56,47 mmol) en DMSO seco (50 ml) y se agitó a TA durante 20 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua con hielo (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar (*trans*)-etil 2-(piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato (4 g, 37,07 %) en la forma de un líquido pardo pálido. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

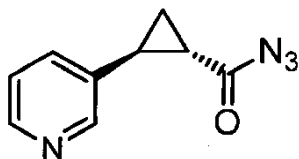
20

Intermedio U: Ácido (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico



Una disolución de NaOH (7,116 g en 45 ml de H₂O, 177,92 mmol) se añadió a una disolución de (*trans*)-etil 2-(piridin-3-il) ciclopropanocarboxilato (Intermedio T, 17 g, 88,96 mmol) en Metanol (170 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con ácido acético y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar ácido (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (9 g, 62,06 %) en la forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

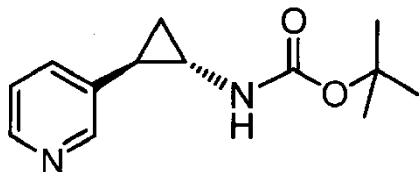
30 Intermedio V: (Trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropanocarbonil azida



Se añadió cloroformiato de etilo (6,89 ml, 71,15 mmol) a una disolución de ácido (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (Intermedio U, 9 g, 55,194 mmol) y trietil amina (11,03 ml, 82,79 mmol) en acetona (90 ml) a -20 °C y se agitó durante 1 h, luego se añadió una disolución de NaN₃ (5,38 g, 82,79 mmol) en agua (25 ml) y se agitó a TA durante 30 min. Después de completar el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y evaporó para proporcionar (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropanocarbonil azida (8,4 g, 81 %). El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

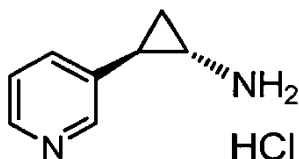
35

Intermedio W: ((Trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo



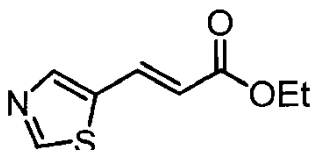
- 5 Una disolución de (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropanocarbonil azida (Intermedio V, 8,4 g, 44,66 mmol) en *tert*-butanol (85 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando EtOAc: éter de petróleo (25: 75) para proporcionar (*trans*)-2-(piridin-3-il) ciclopropilcarbamato de terc-butilo (3,9 g, 37,32 %) en la forma de un líquido incoloro.

Intermedio X: Hidrocloruro de (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropanamina



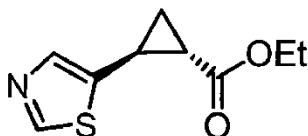
- 10 Se añadió HCl en dioxano (10 ml) a una disolución de (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Intermedio W, 2 g, 8,541 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 12 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (20 ml) seguido de hexano (20 ml) para obtener hidrocloruro de (*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropanamina (1,2 g, 82,7 %).

Intermedio Y: (E)-etil 3-(tiazol-5-il)acrilato



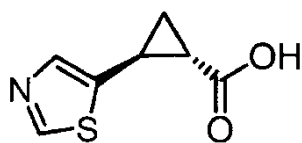
- 15 Una disolución de fosfonoacetato de trietilo (11,88 g, 53,03 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de *tert*-butóxido de potasio (5,94 g, 53,03 mmol) en THF seco (100 ml) a -5 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió luego gota a gota una disolución de tiazol-5-carbaldehído (5 g, 44,19 mmol) en THF seco (25 ml) a -5 °C durante un período de 15 min y se agitó por 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución sat de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron para proporcionar (E)-etil 3-(tiazol-5-il)acrilato bruto (10 g, 82,3%) en la forma de un sólido blanco. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional

Intermedio Z: (Trans)-etil 2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarboxilato



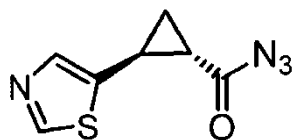
- 25 Se añadió yoduro de trimetil sulfoxonio (14,40 g, 65,49 mmol) en porciones a una suspensión de NaH (2,61 g, 108,75 mmol) en DMSO seco (200 ml) a TA durante un período de 20 min y se agitó durante 1 h hasta la formación de una disolución clara. Una disolución de (E)-etil 3-(tiazol-5-il)acrilato (Intermedio Y, 10 g, 54,57 mmol) en seco DMSO (50 ml) se añadió luego gota a gota y se agitó a TA durante 30 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar *trans*-etil 2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarboxilato (8 g, 61,9 %) en la forma de un líquido pardo rojizo. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio AA: Ácido (*trans*)-2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarboxílico



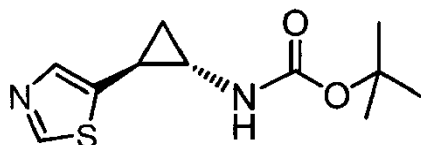
- 5 Se añadió una disolución 4N de NaOH (40 ml) a una disolución de *trans*-etil 2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarboxilato (Intermedio Z, 8 g, 40,55 mmol) en metanol (80 ml) y se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con ácido acético y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar ácido *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarboxílico (4 g, 58,30 %). El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio AB: ((*Trans*)-2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarbonil azida

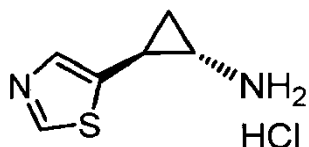


- 10 Se añadió cloroformiato de etilo (3,34 g, 30,76 mmol) a una disolución de ácido *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarboxílico (Intermedio AA, 4 g, 26,3 mmol) y trietilamina (3,62 g, 35,50 mmol) en acetona (40 ml) a -20 °C, se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió luego una disolución de NaN₃ (2,84 g, 47,33 mmol) en agua (10 ml) y se agitó a TA durante 30 min. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo bruto se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó para proporcionar *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarbonil azida (3 g, 58,7 %) en la forma de un líquido pardo. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 15

Intermedio AC: ((*Trans*)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo

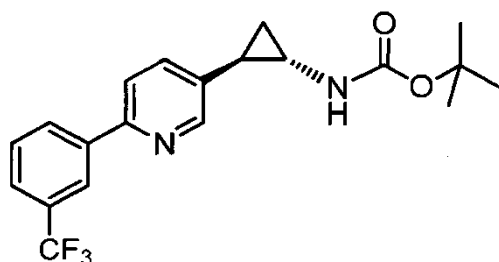


- 20 Una disolución de *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropanocarbonil azida (Intermedio AB, 3 g, 15,44 mmol) en *tert*-butanol (60 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando EtOAc: éter de petróleo (20:80) para obtener *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 29,64 %) en la forma de un líquido amarillo pálido.
- 25 Intermedio AD: Hidrocloruro de (*trans*)-2-(tiazol-5-il)ciclopropanamina



- 30 Se añadió HCl en dioxano (10 ml) a una disolución de *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Intermedio AC, 1,1 g, 45,83 mmol) en dioxano (10 ml) a 15 °C y se agitó a TA durante 3 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se trituroó con EtOAc para dar hidrocloruro de *trans*-2-(tiazol-5-il)ciclopropanamina (600 mg, 74,8 %) en la forma de un sólido amarillo pálido.

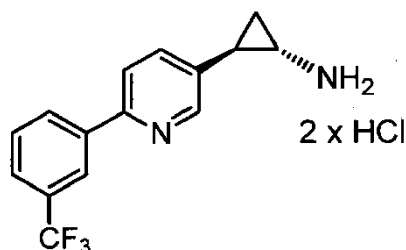
Intermedio AE: ((*Trans*)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo



5 Una disolución de (trans)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Intermedio M, 100 mg, 0,32 mmol), carbonato de potasio (132 mg, 0,96 mmol) y ácido 3-trifluorometilbencenoborónico (72 mg, 0,38 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4: 1) (10 ml) se desgaseó durante 30 min. Se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (37 mg, 0,032 mmol) y se desgaseó durante 10 min, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (5 x 40 ml). El extracto combinado se lavó con agua (70 ml), salmuera (70 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), usando EtOAc: éter de petróleo (1:9) para obtener (trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 58,3%) en la forma de un sólido blanco.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,10 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 4,86 (br, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). **MS (M+H)**: 379,1.

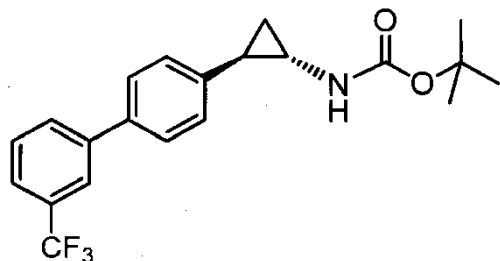
Intermedio AF: Dihidrocloruro de (trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropanamina



15 Se añadió HCl en éter dietílico (5 ml) a una disolución de (trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Intermedio AE, 70 mg, 0,185 mmol) en éter dietílico (10 ml) a 0 °C lentamente y gota a gota durante un período de 10 min, y luego se agitó durante 2 h. Después de completar, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera inerte y se lavó con hexano (10 ml), EtOAc (5 ml), y se secó a presión reducida para obtener dihidrocloruro de (trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropanamina (50 mg, 86,2%) en la forma de un polvo amarillo pálido.

20 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (ppm): 1,52 (q, 1H), 1,63 (quin, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,61 (s, 1H). **MS (M+H)**: 279,1.

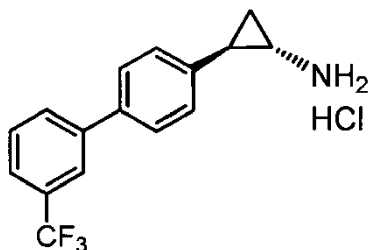
Intermedio AG: ((Trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo



25 Una disolución de (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Intermedio R, 1 g, 3,2 mmol), carbonato de potasio (1,31 g, 9,6 mmol) y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,73 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo:agua (4: 1) se desgaseó durante 30 min. Se añadió luego tetraquis trifenilfosfina paladio (36 mg, 0,032 mmol), se desgaseó nuevamente durante 10 min, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (70 ml), salmuera (70 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), usando EtOAc: éter de petróleo (2:8) para obtener ((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (0,8 g, 66 %) en la forma de un sólido blanco.

30

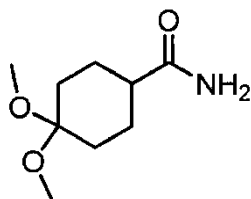
Intermedio AH: Hidrocloruro de (trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina



5 Se añadió lentamente y gota a gota HCl en éter dietílico (3 ml) a una disolución de ((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio AG, 200 mg, 0,53 mmol) en éter dietílico (5 ml) a 10 °C durante un período de 10 min y luego se agitó durante 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con hexano (5 ml), éter dietílico (5 ml) y se secó a presión reducida para obtener hidrocloruro de (trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (140 mg, 77,8 %) en la forma de un sólido blanco.

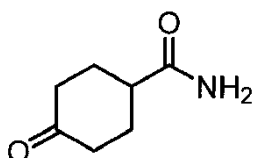
¹H-NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm): 1,27 (q, 1H), 1,46 (quin, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,69 (m, 4H), 7,96 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,61 (br, 2H). **MS (M+H):** 278,3

10 Intermedio AI: 4,4-dimetoxiciclohexanocarboxamida



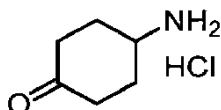
15 Se añadió HCl en metanol (2 ml) a una disolución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (5 g, 29,41 mmol) en metanol (2 ml) a TA, se agitó a TA durante 3 h y luego se añadió amoníaco acuoso (30 ml) y se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 48 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) para proporcionar 4,4-dimetoxiciclohexanocarboxamida (1,2 g, 31,8%) en la forma de un sólido blanco.

Intermedio AJ: 4-oxociclohexanocarboxamida



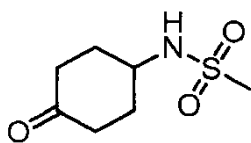
20 Se añadió ácido *p*-tolueno sulfónico (500 mg, 2,90 mmol) a una disolución de 4,4-dimetoxiciclohexanocarboxamida (Intermedio AI, 1,2 g, 7,36 mmol) en acetona-agua (1:1) (20 ml) y se calentó hasta 60 °C durante 3 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 ml), se extrajo con 40% isopropanol en cloroformo (3 X 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se lavó con 10% diclorometano en éter de petróleo para proporcionar 4-oxociclohexanocarboxamida (410 mg, 45,55 %) en la forma de un sólido blanco.

25 Intermedio AK: hidrocloruro de 4-aminociclohexanona



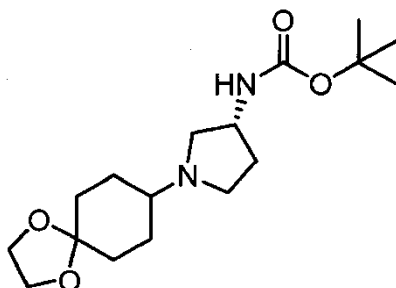
30 Se añadió gota a gota HCl en dioxano (1 ml) a una disolución de 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,938 mmol) en dioxano (2 ml) a 5 °C y se agitó a TA durante 6 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo sólido se trituró con Et₂O (10 ml) y se secó hasta proporcionar hidrocloruro de 4-aminociclohexanona (150 mg, 100%) en la forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional

Intermedio AL: N-(4-oxociclohexil)metanosulfonamida



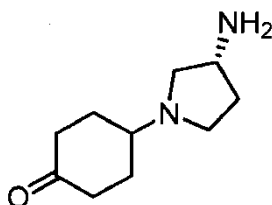
- 5 Se añadió gota a gota cloruro de metano sulfonilo (1,83 g, 16,07 mmol) a una disolución de hidrocloreto de 4-aminociclohexanona (Intermedio AK, 1,5 g, 13,39 mmol) y K_2CO_3 (6,46 g, 46,87 mmol) en ACN-THF (1:1) (30 ml), y luego se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo bruto se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar N-(4-oxociclohexil) metano sulfonamida (990 mg, 38,6%) en la forma de un sólido blanco

Intermedio AM: (1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo



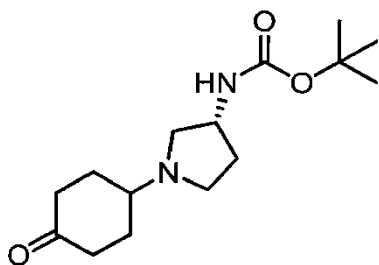
- 10 Se añadió 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (0,76 g, 4,88 mmol) a una disolución de pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 5,36 mmol) en DCE (65 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadió luego triacetoxi borohidruro de sodio (1,55 g, 7,32 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml) se secó sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtró y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando SiO_2 eluyendo Hexano: éter metil terc-butílico (80:20) para proporcionar (1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (1,53 g, 96,8 %).
- 15

Intermedio AN: (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)ciclohexanona



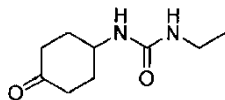
- 20 Se añadió HCl en 1,4 dioxano (5 ml) a una disolución de (1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (Intermedio AM, 1,53 g, 8,39 mmol) en dioxano (25 ml) a 15 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, se añadió disolución saturada de Na_2CO_3 (50 ml), el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et_2O y se secó para proporcionar (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)ciclohexanona (0,61 g, 71,5%)

Intermedio AO: (1-(4-oxociclohexil)pirrolidin-3-il)carbamato de(R)-terc-butilo



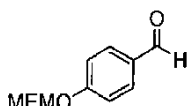
- 25 Se añadió di-*t*-butil dicarbonato (1,77 g, 9,98 mmol) a una disolución de (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)ciclohexanona (0,61 g, 3,34 mmol) en agua (6 ml) y se agitó a TA durante 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se lavó con DCM (50 ml) y AcOEt (50 ml). La capa orgánica se lavó luego con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtró y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando SiO_2 eluyendo Hexano: éter metil terc-butílico (80:20) para proporcionar (1-(4-oxociclohexil)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (0,23 g, 23,9%)
- 30

Intermedio AP: 1-etil-3-(4-oxociclohexil)urea



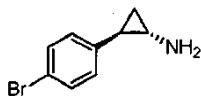
- 5 Se añadieron isocianatoetano (237 mg, 3,34 mmol) y trietilamina (0,85 ml, 6,68 mmol) a una disolución de hidrocloreto de 4-aminociclohexanona (Intermedio AK, 500 mg, 3,34 mmol) en tolueno (5 ml), y se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando EtOAc: éter de petróleo (3:7) para proporcionar 1-etil-3-(4-oxociclohexil) urea (600 mg, 98 %) en la forma de un sólido pardo.

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



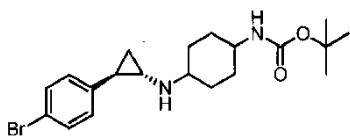
- 10 Se añadió gota a gota y lentamente 4-hidroxibenzaldehído (50 g, 409 mmol) en THF (50 ml) durante un período de 30 min a una suspensión de hidruro de sodio (19,6 g, 817 mmol) en THF (750 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 min, seguido de adición de 1-(clorometoxi)-2-metoxietano (cloruro de MEM, 61,10 g, 490 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y, después de completar, se vertió en agua con hielo (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 750 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua con hielo (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-((2-metoxietoxi)metoxi)benzaldehído (52 g, 50 %) en la forma de un líquido amarillo pálido. El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio AR: (*Trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina



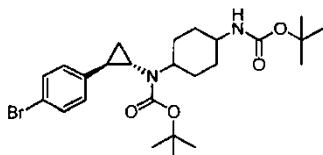
- 20 A una disolución de *trans*-2-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio R, 10 g, 32,05 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 10 °C se le añadió HCl en dioxano (50 ml) y se agitó a TA durante 20 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua con hielo, se convirtió a una base con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se concentraron para proporcionar (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina (6,2 g, 91 %). El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio AS: 4-(((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



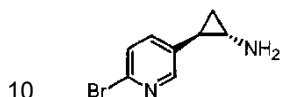
- 30 Se añadió 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (5 g, 23,58 mmol) a una disolución de (*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropanamina (Intermedio AR, 5 g, 23,58 mmol) en DCE (100 ml) seguido de la adición de AcOH (1,41 g, 23,58 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y luego se enfrió hasta 0 °C antes de añadir triacetoxi borohidruro de sodio (8,9 g, 42,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y, después de completar, se vertió en NaHCO₃ sat., ac. y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo /EtOAc 7:3) para proporcionar 4-(((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (6,2 g, 64 %).

Intermedio AT: ((*Trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



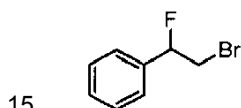
Una disolución de NaOH (1,96 g, 49 mmol) se añadió a una disolución de 4-(((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio AS, 5 g, 12,25 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O 9:1 (100 ml) seguido de anhídrido de Boc (4 g, 18,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y, después de completar, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 2:8) proporcionando ((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)4-((*terc*-butoxicarbonil) amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (5,2 g, 83 %) en la forma de un líquido incoloro.

Intermedio AU: (*Trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropanamina



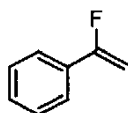
Este compuesto se sintetizó siguiendo el método descrito en el Intermedio AR y utilizando el material de partida respectivo (*terc*-butil ((*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato) produciendo 1,2 g del compuesto del título.

Intermedio AV: (2-bromo-1-fluoroetil)benzeno



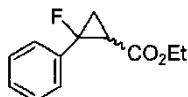
Se añadieron trihidrofluoruro de trietilamina (36,3 ml, 216,01 mmol) y *N*-bromosuccinimida (30,75 g, 172,8 mmol) a una disolución de estireno (15 g, 144,0 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa de NH₄OH (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución 0,1 N de HCl (100 ml), 5 % disolución de NaHCO₃ (100 ml), salmuera (100 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se concentraron para proporcionar (2-bromo-1-fluoroetil) benzeno (25 g, 85 %) en la forma de un líquido pardo.

Intermedio AW: (1-fluorovinil)benzeno



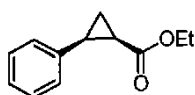
Se añadió KO^tBu (27,77 g, 247,54 mmol) en porciones a una disolución de (2-bromo-1-fluoroetil)benzeno (Intermedio AV, 25 g, 123,7) en pentano (250 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h y, después de completar, se enfrió hasta TA, luego se vertió en agua con hielo (150 ml) y se extrajo con hexano (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución al 5 % de NaHCO₃ (150 ml), disolución de HCl 0,05 M (150 ml), agua (150 ml), salmuera (150 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y concentraron para proporcionar (1-fluorovinil)benzeno (13 g, 86 %) en la forma de un líquido amarillo pálido.

Intermedio AX: 2-Fluoro-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (*cis* / *trans*)



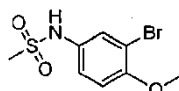
Se disolvió acetilacetato de cobre (II) (321 mg, 1,23 mmol) en DCM seco (10 ml) y se agitó durante algunos minutos, antes de añadir una gotas de fenil hidrazina. La disolución se agitó a TA durante 10 min, luego se añadió una disolución de (1-fluorovinil)benzeno (Intermedio AW, 5 g, 40,98 mmol) en DCM seco (50 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo, antes de añadir una disolución de diazoacetato de etilo (6,46 ml, 61,47 mmol) en CH₂Cl₂ gota a gota y lentamente durante 60 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 14 h y, después de completar, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con disolución de Na₂CO₃ (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando DCM: Hexano (10: 90) para proporcionar 2-fluoro-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (*cis*) (540 mg, 6,3 %) y 2-fluoro-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (*trans*) (480 mg, 5,6 %).

Intermedio AY: (*Cis*)-etil 2-fenilciclopropanocarboxilato



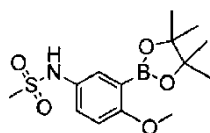
- 5 Se añadió etil diazo acetato (10,09 ml, 96,01 mmol) a una disolución de estireno (10 g, 96,01 mmol) en cloroformo seco (200 ml) seguido por Cu(I)Cl (catalítico) y se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 1:9) proporcionando (*cis*)-etil 2-fenilciclopropanocarboxilato (1,7 g, 9,3 %) en la forma de un líquido incoloro.

Intermedio AZ: *N*-(3-bromo-4-metoxifenil)metanosulfonamida



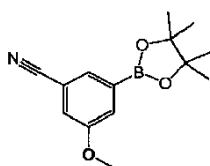
- 10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (55,82 ml, 0,494 mmol) a una disolución de 3-bromo-4-metoxianilina (100 mg, 0,494 mmol) en piridina (1 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 10 ml), salmuera (15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando EtOAc:Hexano (3:7) para proporcionar *N*-(3-bromo-4-metoxifenil)metanosulfonamida (137 mg, 99 %) en la forma de un sólido blanco

Intermedio BA: *N*-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida



- 15 Una disolución de *N*-(3-bromo-4-metoxifenil)metanosulfonamida (Intermedio AZ, 136 mg, 0,485 mmol), bis(pinacolato)diboro (147 mg, 0,58 mmol) y KOAc (87,3 mg, 0,888 mmol) en dioxano (5,5 ml) se desgaseó durante 30 min, luego se añadió PdCl₂(dppf)₂ (17,7 mg, 0,020 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: éter de petróleo 1:9) para proporcionar *N*-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida (100 mg, 63 %) en la forma de un sólido blanco.
- 20

Intermedio BB: 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

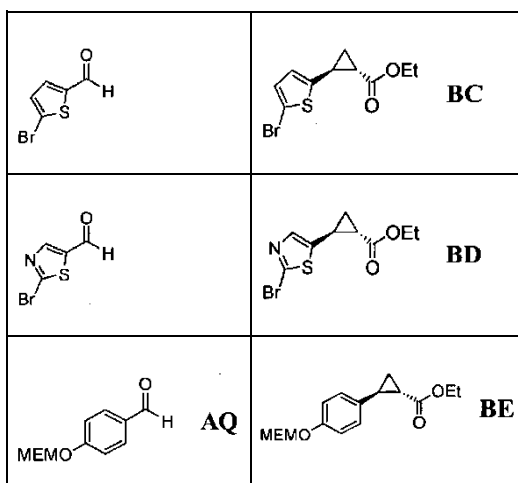


- 25 Este compuesto se sintetizó siguiendo el método descrito en el Intermedio BA y utilizando el respectivo material de partida (3-bromo-5-metoxibenzonitrilo), lo cual produce 1,4 g del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

Intermedios BC ((*Trans*)-etil 2-(5-bromotiofen-2-il)ciclopropanocarboxilato), BD ((*Trans*)-etil 2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropanocarboxilato) y BE ((*Trans*)-etil 2-(4-((2-metoxietoxi)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxilato):

- 30 Estos intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método descrito para obtener el Intermedio T (se sometió Nicotinaldehído a reacción Horner-Wadsworth-Emmons para obtener el Intermedio S, que luego se sometió a reacción de ciclopropanación, produciendo el Intermedio T) comenzando por el aldehído comercial respectivo que se enumera a continuación:

Aldehído de partida	Intermedio
---------------------	------------

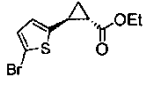
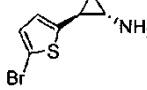
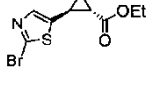
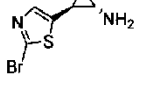
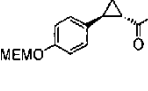
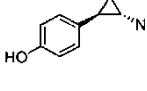
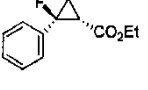
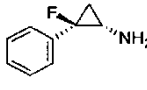
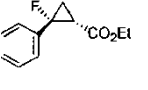
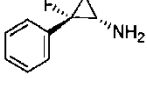
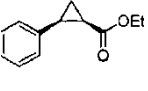
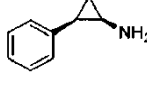


Intermedios BF ((*Trans*)-2-(5-bromotifen-2-il)ciclopropanamina), BG ((*Trans*)-2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropanamina), BH (4-((*trans*)-2-aminociclopropil)fenol), BI ((*Cis*)-2-fluoro-2-fenilciclopropanamina), BJ ((*Trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropanamina) y BK ((*Cis*)-2-fenilciclopropanamina)

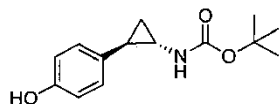
- 5 Estos intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método descrito para obtener el Intermedio X del Intermedio T (Hidrólisis de (*trans*)-etil 2-(piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato para obtener el Intermedio U, que luego se somete a reacción Curtius produciendo primero el Intermedio V y después el intermedio W, y la desprotección de Boc final produce el Intermedio X) usando los respectivos intermedios.

Los intermedios BF, BH y BK se obtuvieron como sal de hidrocloreuro.

- 10 Los intermedios BG, BI y BJ se convirtieron a una base con disolución saturada acuosa de NaHCO₃ después del tratamiento ácido en la etapa de desprotección de Boc y se obtuvieron como base libre.

Intermedio de partida	Intermedio	Datos de ¹ H-NMR y MS
 BC	 BF	¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d6 D2O) δ (ppm): 7,05 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,28 (q, J = 6,4 Hz, 1H); Masa (M+H): 217,94
 BD	 BG	¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d6 D2O) δ (ppm): 7,48 (s, 1H), 2,9-2,85 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H); Masa (M+H): 218,91 / 220,92
 BE	 BH	¹HNMR (400 MHz, D2O) δ (ppm): 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 1H).
 AX (cis)	 BI	El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional
 AX (trans)	 BJ	El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional
 AY	 BK	¹HNMR (400 MHz, D2O) δ (ppm): 7,44-7,34 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H); Masa (M+H): 134,08

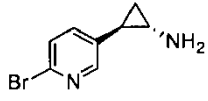
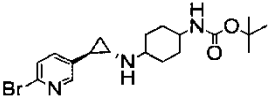
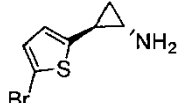
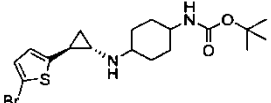
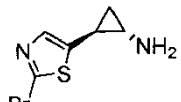
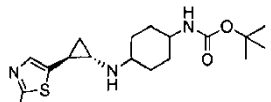
Intermedio BL: ((*Trans*)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo



5 Se añadieron K₂CO₃ (20,36 g, 147,56 mmol) y (Boc)₂O (16,8 ml, 70,27 mmol) a una disolución de hidrocloreto de 4-((*trans*)-2-aminociclopropil)fenol (Intermedio BI, 13 g, 70,27 mmol) en 1,4- dioxano (78 ml) y agua (195 ml) y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (75 ml), salmuera (75 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 3:7) para proporcionar ((*trans*)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (14 g, 80 %) en la forma de un líquido viscoso espeso de color pardo.

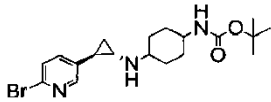
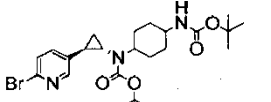
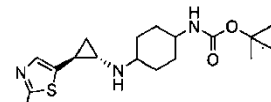
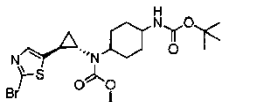
10 Intermedios BM (*Terc*-butil 4-(((*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato) BN (*Terc*-butil 4-(((*trans*)-2-(5-bromotiofen-2-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato) y BO (*Terc*-butil 4-(((*trans*)-2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato)

15 Estos intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método descrito para obtener Intermedio AS a partir del Intermedio AR (alquilación reductora) usando el intermedio de partida respectivo.

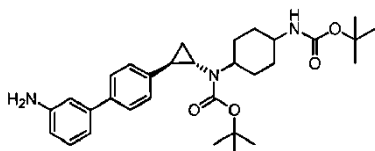
Intermedio de partida	Intermedio
 AU	 BM
 BF	 BN
 BG	 BO

Intermedios **BP** (*tert*-butil ((*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato) y **BQ** (*tert*-butil ((*trans*)-2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil) amino)ciclohexil)carbamato)

- 5 Estos intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método descrito para obtener el Intermedio AT a partir del Intermedio AS (protección de Boc) usando el intermedio de partida respectivo

Intermedio de partida	Intermedio
 BM	 BP
 BO	 BQ

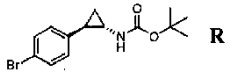
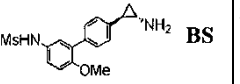
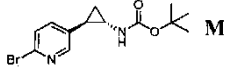
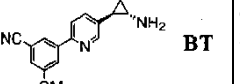
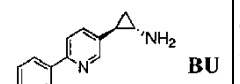
Intermedio BR: ((*trans*)-2-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



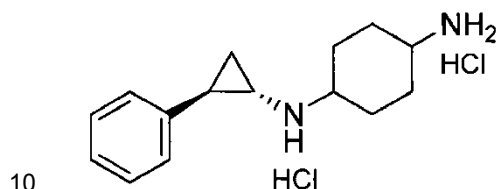
- 10 Una disolución de ((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato (Intermedio AT, 1,5 g, 3,32 mmol), ácido (3-aminofenil)borónico (484 mg, 2,35 mmol) y K_2CO_3 (805 mg, 5,88 mmol) en ACN- H_2O 8:2 (20 vol) se desgaseó durante 15 min, antes de añadir $Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h y, después de completar, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml).
- 15 Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 *anhidro*, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:éter de petróleo 3:7) para proporcionar ((*trans*)-2-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino) ciclohexil) carbamato de *tert*-butilo (1,23 g, 71 %) en la forma de un sólido gomoso.

Intermedios BS (N-(4'-((*trans*)-2-aminociclopropil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida), BT (3-(5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo) y BU (5-(5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)-2-metilfenol)

- Estos intermedios se sintetizaron siguiendo el mismo método descrito para obtener el Intermedio R a partir del Intermedio AH (el acoplamiento Suzuki del Intermedio R con ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico para obtener el Intermedio AG y la posterior desprotección de Boc producen el Intermedio R) usando el intermedio de partida respectivo y comercialmente disponible o los derivados de éster o ácido borónico que se mencionan a continuación. Estos intermedios se obtuvieron como sal de hidrocloreto.

Intermedio partida	de Intermedio	Datos ¹ H-NMR y MS
 R	 BS	¹HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9,47 (s, 1H), 8,40-8,32 (brs, 3H), 7,38 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,88-2,82 (brs, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H); Masa (M+H): 331,3
 M	 BT	¹HNMR (400 MHz, D2O) δ (ppm): 9,65 (s, 1H), 8,26 (brs, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H); Masa (M+H): 266,2
	 BU	¹HNMR (400 MHz, D2O) δ (ppm): 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 1H); Masa (M+H): 241,0

Ejemplo 1: dihidrocloruro de N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1:

- Se añadió ácido acético (586 mg, 9,77 mmol) a una disolución de *trans*-2-fenilciclopropanamina (1,3 g, 9,77 mmol) y 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (2,08 g, 9,77 mmol) en DCE (26 ml) y se agitó durante 5 min. Se añadió luego triacetoxi borohidruro de sodio (3,72 g, 17,5 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 5 h. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml) se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando SiO₂ eluyendo EtOAc:Éter de petróleo (1: 9) para proporcionar 4-((*trans*-2-fenilciclopropilamino)ciclohexil carbamato de *tert*-butilo (2,5 g, 77,6 %) en la forma de un líquido amarillo pálido.

Etapa 2:

- 20 Se añadió HCl en 1,4 dioxano (10 ml) a una disolución de 4-((*trans*-2-fenilciclopropilamino)ciclohexil carbamato de *tert*-butilo (2,45 g, 7,57 mmol) en dioxano (25 ml) a 15 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con Et₂O y se secó para proporcionar dihidrocloruro de N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (1,5 g, 67,5 %) en la forma de un sólido blanquecino.

- 25 **¹HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):** 9,66-9,56 (brd, 2H), 8,15-8,11 (d, 3H), 7,32-7,16 (m, 5H), 3,33 (brs, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,99 (brs, 1H), 2,91 (brs, 1H), 2,55 (brs, 1H), 2,17 (brs, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,63-1,43 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 1H); **Masa (M+H):** 231,34

- 30 N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina obtenido anteriormente es una mezcla de 4 isómeros, que corresponden a la combinación de dos conformaciones diferentes (*trans*) con respecto al anillo ciclopropilo (que son (1R, 2S) y (1S, 2R), respectivamente) con las conformaciones CIS y TRANS con respecto al anillo ciclohexano. La síntesis de cada uno de estos isómeros sencillos se efectuó de la siguiente manera:

Ejemplo 2: hidrocloreto de (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

Etapa 1:

5 A una disolución de *trans*-2-fenilciclopropanamina (1,1 g, 8,2 mmol) en EtOH (6 ml) a 0 °C, se le añadió ácido D(-)tartárico (1,24 g, 8,2 mmol), a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. Después de completar, el sólido se filtró y se secó para proporcionar *trans*-2-fenilciclopropanamina como sal de tartrato (2,15 g, 91,8 %). La sal se recogió en isopropanol (IPA): agua (3: 1) (20 ml) y se agitó a 70 °C durante 2 h. La disolución clara se dejó enfriar hasta TA. El sólido separado se obtuvo por filtración, se recogió en agua (50 ml), se convirtió a una base con disolución de NaOH y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar (1S,2R)-2-fenilciclopropanamina (510 mg, 46,3 %).

10 Etapa 2:

15 A una disolución de (1S, 2R)-2-fenilciclopropanamina (450 mg, 3,38 mmol), 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (792 mg, 3,72 mmol) y ácido acético (202 mg, 3,38 mmol) en DCE (10 ml) a 0 °C se le añadió triacetoxi borohidruro de sodio (1,29 g, 6,09 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo bruto se recogió en agua (25 ml), se convirtió a una base con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando SiO₂ eluyendo EtOAc: pet éter (3: 7) para proporcionar ((*trans*)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (210 mg, 18,8 %) y ((*cis*)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (280 mg, 25,1 %).

Etapa 3:

20 A una disolución de ((*cis*)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,57 mmol) en 1,4 dioxano (2 ml) a 10 °C se le añadió HCl en 1,4 dioxano (2 ml) gota a gota, y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el sólido se agitó con Et₂O, se filtró y se secó para proporcionar hidrocloreto de (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil) ciclohexano-1,4-diamina (110 mg, 71,89 %) en la forma de un sólido blanquecino.

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,5 (brs, 2H), 8,12 (brs, 3H), 7,17-7,32 (m, 5H), 3,24 (brs, 2H), 2,98 (brs, 1H), 2,57 (brs, 1H), 1,98-1,74 (m, 8H), 1,61 (brs, 1H), 1,28 (m, 1H); Masa (M+H): 231,27; [α]_D²⁸: +57,50 (C=0,54 % en DMSO)

Ejemplo 3: hidrocloreto de (*trans*)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

30 Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2 pero efectuando la reacción de desprotección de Boc a ((*trans*)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo como intermedio en la Etapa 3, proporcionando 120 mg (rendimiento= 59,4 %) en la forma de un sólido blanquecino.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,52 (brs, 2H), 8,03 (brs, 3H), 7,33-7,16 (m, 5H), 3,17 (brs, 1H), 2,9 (brm, 2H), 2,16 (brs, 2H), 2,03 (brd, 2H), 1,54-1,25 (m, 6H); Masa (M+H): 231,28; [α]_D²⁸: +67,04° (C=0,53 % en DMSO)

Ejemplo 4: hidrocloreto de (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

Etapa 1:

35 A una disolución de *trans*-2-fenilciclopropanamina (en bruto, recuperada de los licores madre de la reacción descrita como Etapa 1 en el Ejemplo 2) (0,8 g, 6,01 mmol) en EtOH (5,4 ml) a 0 °C, se le añadió ácido L (+) tartárico (0,90 g, 6,01 mmol), a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. Después de completar, el sólido se filtró y se secó para proporcionar *trans*-2-fenilciclopropanamina como sal de tartrato (1,5 g, 88,2 %). La sal se recogió en IPA: agua (3: 1) (15 ml) y se agitó a 70 °C durante 2 h. La disolución clara se dejó enfriar hasta TA. El sólido separado se recolectó por filtración, se recogió en agua (50 ml), se convirtió a una base con disolución de NaOH y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar (1R, 2S)-2-fenilciclopropanamina (320 mg).

Etapa 2:

45 A una disolución de (1R, 2S)-2-fenilciclopropanamina (280 mg, 1,21 mmol), 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (309 mg, 1,45 mmol) y ácido acético (72 mg, 1,21 mmol) en DCE (8 ml) a 0 °C, se le añadió triacetoxi borohidruro de sodio (461 mg, 2,17 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo bruto se recogió en agua (25 ml), se trató con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando SiO₂, eluyendo EtOAc: pet éter (3: 7) para proporcionar ((*cis*)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 25,35 %) y (*trans*)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (210 mg, 29,5 %).

Etapa 3:

A una disolución de ((*cis*)-4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,48 mmol) en 1,4 dioxano (2 ml) a 10 ° C se le añadió HCl en 1,4 dioxano (2 ml) gota a gota y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó, el sólido se agitó con Et₂O, se filtró y se secó para proporcionar hidrocloreto de (*cis*)-N1-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (80 mg, 58,3 %) en la forma de un sólido blanquecino.

5 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,54 (brs, 2H), 8,14 (brs, 3H), 7,35-7,15 (m, 5H), 3,33 (brs, 1H), 3,25 (brs, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,03-1,67 (m, 8H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,28 (q, 1H); Masa (M+H): 231,27; [α]_D^{28,5}: -65,70° (C=0,5 % en DMSO)

Ejemplo 5: hidrocloreto de (*trans*)-N1-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

10 Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 4 pero efectuando la reacción de desprotección de Boc para ((*trans*)-4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo en la Etapa 3, proporcionando 95 mg (rendimiento = 50,8 %) en la forma de un sólido blanquecino.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, Intercambio D₂O) δ (ppm): 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,57-1,28 (m, 6H); Masa (M+H): 231,25; [α]_D^{28,5}: -60,19° (C=0,54 % en DMSO)

15 Usando un procedimiento alternativo, se obtuvo (*trans*)-N1-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina de la siguiente manera:

20 A una disolución bien agitada de (1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropanamina (0,752 g 5,64 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente (22-25°C), se le añadieron tamices moleculares (1,0 g) seguidos de *t*-butil-4-oxociclohexilcarbamato (1,07 g, 5,0 mmol) a 10°C y se agitó durante 5 min. Se añadió ácido acético (0,028 ml, 0,5 mmol) a 0-5°C a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta -25 a -30°C, y se añadió borohidruro de sodio (0,229 g, 6,02 mmol) en porciones a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, permitiendo que la temperatura de reacción se elevara hasta temperatura ambiente.

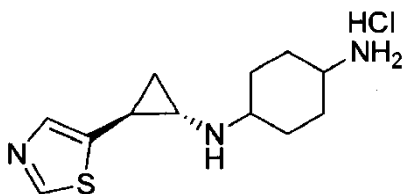
25 El progreso de la reacción se vigiló por TLC (EtOAc/Hexano 8:2). Después de que la reacción se había completado, los compuestos inorgánicos se separaron por filtración sobre celite. El filtrado se evaporó, y el residuo bruto se recogió en una mezcla de agua (20 ml) y DCM (20 ml) y se convirtió a una base con disolución al 5% ac. de NaOH (hasta pH 10). La capa de DCM se separó, y la capa acuosa se re-extrajo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y disolución al 10% de salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron por completo. El producto bruto se purificó agitando en 2% EtOAc en hexano durante 2 h a temperatura ambiente para proporcionar *t*-butil-4-(((1*R*, 2*S*)-2-fenilciclopropilamino)ciclohexilcarbamato en la forma de un sólido blanquecino (0,90 g, 54 %).

35 A una disolución bien agitada de *t*-butil-4-(((1*R*, 2*S*)-2-fenilciclopropilamino) ciclohexilcarbamato (0,8 g, 2,42 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 10-15°C se le añadió lentamente 15% HCl en dioxano (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El progreso de la reacción se vigiló por HPLC. Después de que la reacción se había completado, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en éter di-isopropílico (15 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró y se secó al vacío. El producto bruto se purificó adicionalmente agitando en éter di-isopropílico (15 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración para proporcionar dihidrocloreto de (*trans*)-N1-(((1*R*, 2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (0,57 g, 77 %) (la presencia de la forma de sal de dihidrocloreto se determinó por titulación argentométrica), en la forma de un sólido blanquecino.

40 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,74 (bs, 2H), 8,18 (bs, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,15 (bs, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,26 (m, 1H); Masa (M+H): 231,5

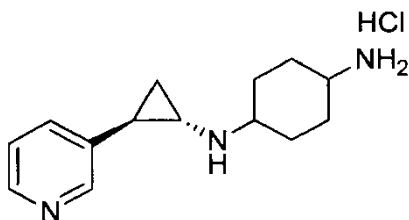
45 Los siguientes compuestos se pueden sintetizar siguiendo la metodología descrita para el ejemplo 1, utilizando los correspondientes intermedios. La Etapa 2 se llevó a cabo solamente en caso de que el intermedio utilizado en la alquilación reductora (Etapa 1) contuviera un grupo protector de Boc (*tert*-butiloxicarbonilo).

Ejemplo 6: hidrocloreto de N1-((*trans*)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



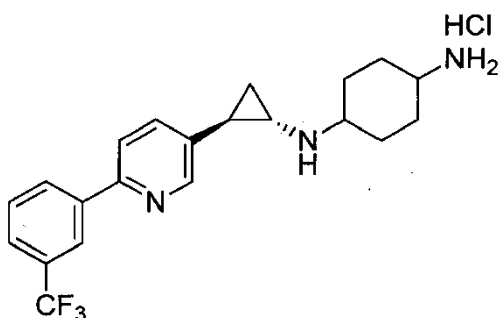
¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,3-3,18 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,25-1,98 (brm, 3H), 1,7-1,35 (brm, 5H); **Masa (M+H):** 238,19

Ejemplo 7: hidrocloreto de N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



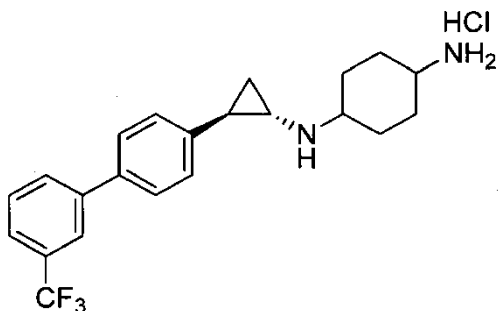
5 **¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm):** 8,64 (2H, d), 8,32 (1H, d), 7,98 (1H, t), 3,37 (2H, m), 3,22 (2H, m), 2,77-2,72 (1H, m), 2,25-2,12 (3H, m), 1,92-1,46 (7H, m); **Masa (M+H):** 232,34

Ejemplo 8: hidrocloreto de N1-((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



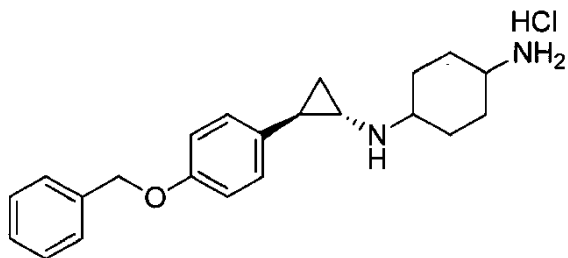
10 **¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm):** 8,60 (s, 1H), 8,20-8,00 (m, 3H), 7,90 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,76-7,72 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,60-7,40 (br, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,97-1,67 (m, 5H), 1,65 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 1H); **Masa (M+H):** 376,3

Ejemplo 9: Hidrocloreto de N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



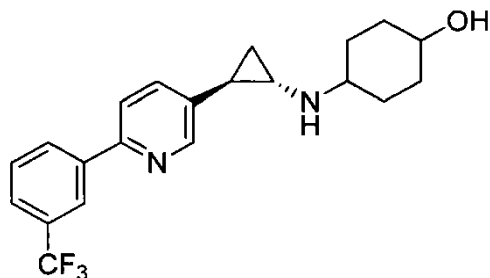
15 **¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) δ:** 9,65-9,48 (brd, 2H), 8,1 (s, 3H), 7,95 (m, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,3 (d, 2H), 3,2 (brd, 1H), 2,9 (brd, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,2 (brd, 2H), 2,05 (brd, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,6-1,25 (m, 5H); **Masa (M+H):** 375,29

Ejemplo 10: hidrocloreto de N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



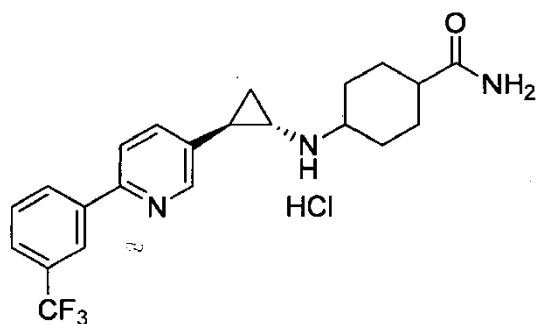
¹HNMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 9,64-9,45 (brd, 2H), 8,2-8,05 (brd, 3H), 7,48-7,3 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,2-3,15 (brs, 1H), 2,9 (brs, 1H), 2,82 (brs, 1H), 2,45 (brs, 1H), 2,18 (brd, 2H), 2,05 (brd, 2H), 1,9 (brs, 1H), 1,58-1,27 (m, 4H), 1,22 (m, 1H); **Masa (M+H):** 337,31

Ejemplo 11: 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanol



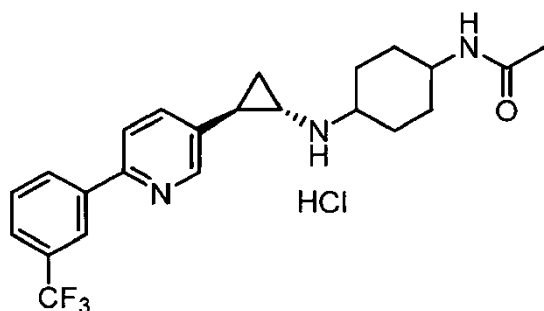
¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,37 (brs, 1H), 8,32-8,26 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,91 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4,11 (brs, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,33 (brs, 1H), 2,87 (brs, 1H), 2,28-2,03 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 1H); **Masa (M+H):** 377,2

10 Ejemplo 12: hidrocloreto de 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanocarboxamida



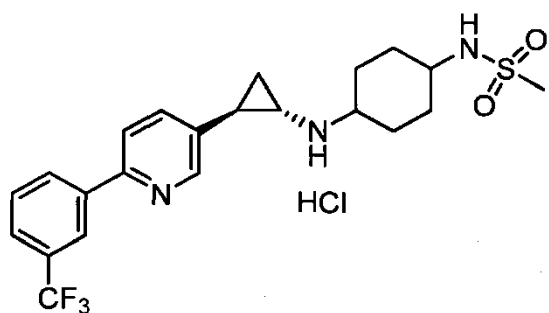
15 **¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm):** 8,80 (brs, 1H), 8,50-8,40 (brs, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 8,20-8,00 (m, 2H), 7,95-7,83 (m, 1H), 3,65-3,25 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 7H), 1,70-1,50 (m, 1H); **Masa (M+H):** 404,3

Ejemplo 13: hidrocloreto de N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)acetamida



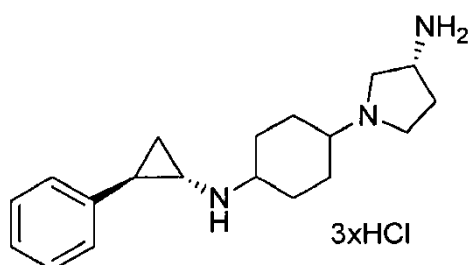
20 **¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm):** 8,79 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,88 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,94-1,72 (m, 4H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 2H). **Masa (M+H):** 418,2

Ejemplo 14: hidrocloreto de N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)metanosulfonamida



¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 8,73 (s, 1H), 8,41-8,32 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 3,3,52-3,26 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,36-1,96 (m, 4H), 1,88-1,58 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 2H). **Masa (M+H):** 454,1

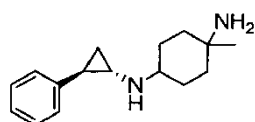
- 5 Ejemplo 15: trihidrocloruro de (R)-1-(4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina



- 10 **¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 10,71-10,45 (m, 1H), 9,61-9,50 (brs, 1H), 9,49-9,34 (brs, 1H), 8,09 (t, *J* = 6 Hz, 3H), 7,98 (quin, 2H), 4,85-4,20 (m, 7H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,10-2,32 (m, 11H), 2,07 (q, 1H). **Masa (M+H):** 300,1

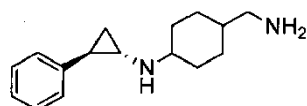
Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo la metodología descrita para el ejemplo 1, empleando los correspondientes intermedios y reactivos comercialmente disponibles. La Etapa 2 se aplicó solamente a aquellos intermedios utilizados en la alquilación reductora (Etapa 1) que contenían un grupo protector de Boc (terc-butiloxicarbonilo).

- 15 Ejemplo 16: 1-metil-N4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



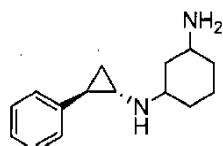
- 15 **¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ:** 7,45-7,30 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 4H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 3H); **Masa (M+H):** 245,33. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreuro

- 20 Ejemplo 17: 4-(aminometil)-N-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina



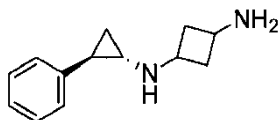
- 20 **¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ:** 7,33-7,25 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 3H), 3,45 (brs, 1H), 2,98 (d, *J* = 8Hz, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,82 (d, *J* = 7Hz, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 1H); **Masa (M+H):** 245,29. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreuro

- 25 Ejemplo 18: N1-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,3-diamina



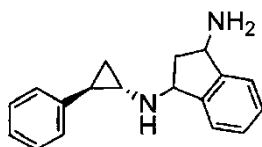
¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d6-D2O) δ (ppm): 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 4,1-4,0 (m, 1H), 4,0-3,9 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,5-2,43 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 1H); **Masa (M+H):** 231,29. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreuro

5 Ejemplo 19: N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina



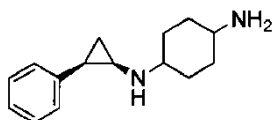
10 **¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d6-D2O) δ (ppm):** 7,33 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,1-4,0 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,5-2,42 (m, 3H), 1,48 (quin, 1H), 1,33 (q, 1H); **Masa (M+H):** 203,0. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreuro

Ejemplo 20: N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina



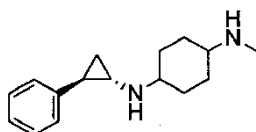
15 **¹HNMR (400 MHz, D2O) δ:** 7,70-7,53 (m, 4H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,54-2,32 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 2H); **Masa (M+H):** 265,3. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreuro

Ejemplo 21: N1-((*cis*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



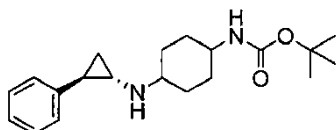
20 **¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d6-D2O) δ:** 7,46-7,30 (m, 5H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,94-1,58 (m, 3H), 1,54-1,20 (m, 5H); **Masa (M+H):** 231,18. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreuro

Ejemplo 22: N1-metil-N4-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



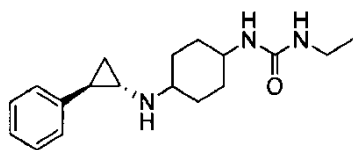
25 **¹HNMR (400 MHz, D2O) δ:** 7,61-7,34 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 2H), 3,70-3,58 (brs, 1H), 3,53-3,33 (m, 1H), 3,22-2,95 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,63-2,47 (brs, 1H), 2,42-2,22 (m, 2H), 2,18-1,85 (m, 5H), 1,45-1,65 (m, 3H); **Masa (M+H):** 245,1. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreuro

Ejemplo 23: (4-(((*trans*)-2-Fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



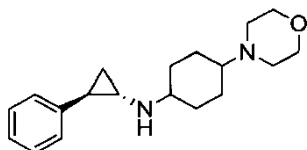
30 **¹HNMR (400 MHz, CDCl3) δ (rotámeros 1:1):** 7,28-7,23 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,62 (brs, 0,5H), 4,35 (brs, 0,5H), 3,63 (brs, 0,5H), 3,39 (brs, 0,5H), 2,79 (brs, 0,5H), 2,69-2,57 (m, 0,5H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,33-1,00 (m, 5H); **Masa (M+H):** 331,27. Este compuesto se obtuvo como la amina libre.

Ejemplo 24: 1-Etil-3-(4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)urea



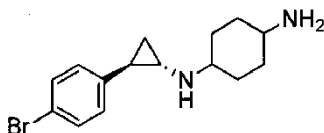
5 **¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ:** 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,36-3,14 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,39-1,30 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 3H); **Masa (M+H):** 302,26. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreto.

Ejemplo 25: 4-morfolino-N-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina



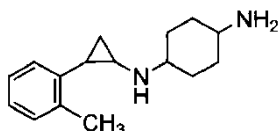
10 **¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,28-7,22 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,78-3,68 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,53 (brs, 4H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 5H), 1,10-1,02 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 1H); **Masa (M+H):** 301,2. Este compuesto se obtuvo como la amina libre

Ejemplo 26: N1-((trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



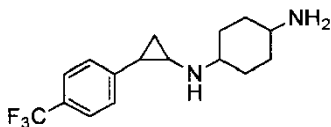
15 **¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ:** 7,56 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,64-3,50 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 2H), 2,18 -1,84 (m, 3H), 1,70-1,44 (m, 4H); **Masa (M+H):** 309,06. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreto

Ejemplo 27: N1-(2-(o-tolil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



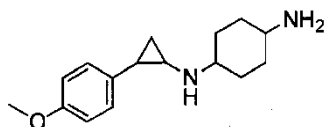
20 **¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ:** 7,22-7,12 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,72-2,49 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,32-1,24 (m, 1H); **Masa (M+H):** 245,22. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreto

Ejemplo 28: N1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



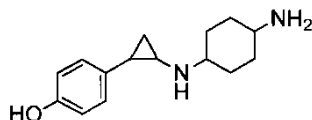
25 **¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ:** 7,73-7,63 (m, 2H), 7,50-7,36 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,07-2,92 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 5H), 1,60-1,32 (m, 4H); **Masa (M+H):** 299,24. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreto

Ejemplo 29: N1-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



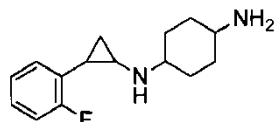
30 **¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ:** 7,16-7,08 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 0,5H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 0,5H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,37 (q, 1H); **Masa (M+H):** 261,26. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreto

Ejemplo 30: 4-(2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)fenol



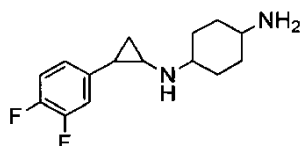
5 ¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 1H), 1,58-1,34 (m, 4H), 1,26-1,18 (m, 1H); Masa (M+H): 247,22. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro

Ejemplo 31: N1-(2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



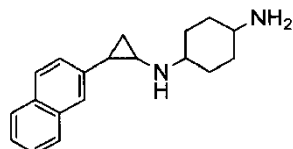
10 ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,33-7,31 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 3H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 4H); Masa (M+H): 249,23. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro.

Ejemplo 32: N1-(2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



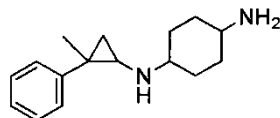
15 ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,27-7,12 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,14-1,90 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,43 (q, 1H); Masa (M+H): 267,21. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro.

Ejemplo 33: N1-(2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



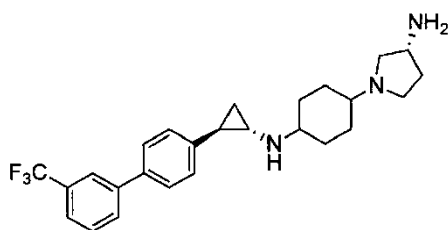
20 ¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 7,93-7,83 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (quin, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); Masa (M+H): 281,14. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro.

Ejemplo 34: N1-(2-metil-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



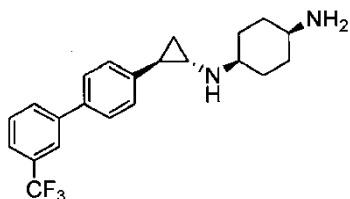
25 ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,40-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,54-2,28 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 5H), 1,67 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 1H); Masa (M+H): 245,22. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro.

Ejemplo 35: (R)-1-(4-(((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina



¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,2(d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,2 (brs, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2 H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 3H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); **Masa (M+H):** 444,3. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreuro

5 Ejemplo 36: (Cis)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1:

Se añadió ácido L (+) mandélico (2,7 g, 18,05 mmol) a una disolución de (*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (amina derivada del Intermedio AH, 5 g, 18,05 mmol) en EtOH/H₂O 1:9 (25 vol) y se sometió a reflujo durante 2 h. Después de la formación de una disolución clara, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA (16 h). El sólido que había precipitado se separó por filtración, se recogió en agua (100 ml), se convirtió a una base con disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar (1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (1,3 g) en la forma de un sólido amarillo ligero.

15 Etapa 2:

4-Oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (999 mg, 4,69 mmol), ácido acético (280 mg, 4,69 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (1,78 g, 8,44 mmol) se añadieron a una disolución de (1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (1,3 g, 4,69 mmol) en DCE (10 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 3 h. Después de completar la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo bruto se recogió en agua (25 ml), se lavó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron.

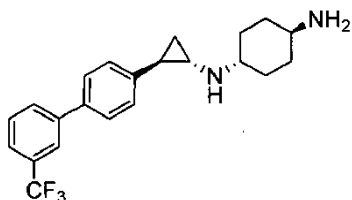
Los diastereoisómeros se separaron por cromatografía en columna rápida usando SiO₂ eluyendo con EtOAc: éter de petróleo (3:7). Primero, el ((*cis*)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo menos polar (460 mg) se aisló seguido del ((*trans*)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo más polar (490 mg).

Etapa 3:

Se añadió HCl en 1,4-dioxano (5 ml) a una disolución de ((*cis*)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (440 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) a 15 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O, se separó por filtración y se secó para proporcionar (*cis*)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como sal de hidrocloreuro (320 mg) en la forma de un sólido blanquecino.

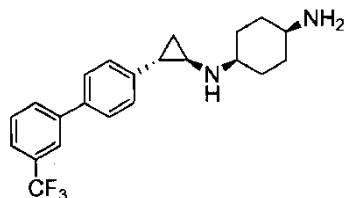
¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,38 (brs, 1H), 3,27 (brs, 1H), 3,06 (brs, 1H), 2,60 (brs, 1H), 2,0-1,73 (m, 8H), 1,62 (brs, 1H), 1,44-1,35 (m, 1H); **Masa (M+H):** 375,23; [α]_D^{25,1}: +53,93° (C = 0,53 % en DMSO).

35 Ejemplo 37: (*Trans*)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 36 que produce un intermedio de Boc ((*trans*)-4-(((1*S*,2*R*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo como un producto secundario en la etapa de alquilación reductora y finalmente proporciona 328 mg del compuesto del título en la forma de una sal de hidrocloreto, un sólido pardo pálido. ¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8Hz, 4H), 7,32 (d, *J* = 8Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); Masa (M+H): 375,25; [α]_D^{25,5}: +52,83° (C = 0,53 % en DMSO)

Ejemplo 38: (*Cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina



10 Etapa 1:

Se añadió ácido D (-) mandélico (2,7 g, 18,05 mmol) a una disolución de (*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (amina libre derivada del Intermedio AH, 5 g, 18,05 mmol) en EtOH/H₂O 1: 9 (25 vol) y se sometió a reflujo durante 2 h. Después de la formación de una disolución clara, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA (16 h). El sólido precipitado se separó por filtración, se recogió en agua (100 ml), se convirtió a una base con una disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar (1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (900 mg) en la forma de un sólido amarillo ligero.

Etapa 2:

4-Oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (692 mg, 3,2 mmol), ácido acético (194 mg, 3,2 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (1,2 g, 5,76 mmol) se añadieron a una disolución de (1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (900 mg, 3,2 mmol) en DCE (10 ml) a 0 °C, y se agitó a TA durante 3 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua (25 ml), se lavó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron.

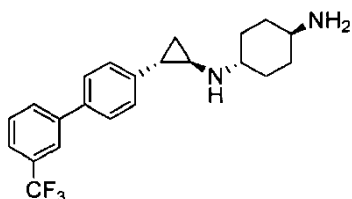
25 Los diastereómeros se separaron por cromatografía en columna rápida usando SiO₂, eluyendo con EtOAc: éter de petróleo (3: 7). Primero, se aisló el isómero menos polar ((*cis*)-4-(((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (390 mg) seguido del isómero más polar ((*trans*)-4-(((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (480 mg).

Etapa 3:

30 Se añadió HCl en dioxano (4 ml) a una disolución de ((*cis*)-4-(((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (380 mg, 0,801 mmol) en 1,4 dioxano (8 ml) a 15 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O, se separó por filtración y se secó para proporcionar (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina en la forma de una sal de hidrocloreto (280 mg), como un sólido blanco.

35 ¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7,33 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,39 (brs, 1H), 3,28 (brs, 1H), 3,05 (brs, 1H), 2,60 (brs, 1H), 2,0-1,75 (m, 8H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H); Masa (M+H): 375,28; [α]_D^{28,1}: -65,31° (C = 0,53 % en DMSO)

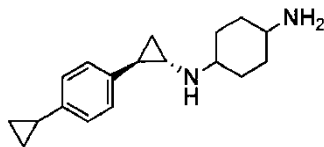
Ejemplo 39: (*Trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclo-propil)ciclohexano-1,4-diamina



40 Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 38, que produce el intermedio de Boc ((*trans*)-4-(((1*R*,2*S*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo como producto secundario en la etapa de alquilación reductora y finalmente proporciona 350 mg del compuesto del título como una sal de hidrocloreto, un sólido pardo pálido.

¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d6-D2O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); **Masa (M+H):** 375,24; [α]_D^{25.8}: -48,30° (C = 0,52 % en DMSO)

Ejemplo 40: N1-((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1: Una disolución de ((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio AT, 400 mg, 0,78 mmol), ácido ciclopropil borónico (81 mg, 0,94 mmol) y K₂CO₃ (322 mg, 2,34 mmol) en ACN/H₂O 4:1 (8 ml) se desgaseó durante 30 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0,039 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando EtOAc: éter de petróleo (3:7) para proporcionar (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (160 mg) en la forma de un sólido blanco.

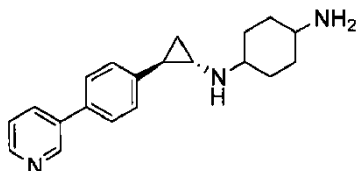
Etapa 2:

Se añadió HCl en dioxano (1 ml) a una disolución de (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,33 mmol) en dioxano (3 ml) a 10 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El sólido se trituroó con Et₂O, se separó por filtración y se secó para proporcionar N1-((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como una sal de hidrocloreuro (60 mg), un sólido blanco.

¹HNMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 9,50-9,43 (m, 2H), 8,03 (brs, 3H), 7,02-6,98 (m, 4H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,43 (brs, 1H), 2,17 (brs, 1H), 2,02-1,75 (m, 6H), 1,58-1,20 (m, 5H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H); **Masa (M+H):** 271,24

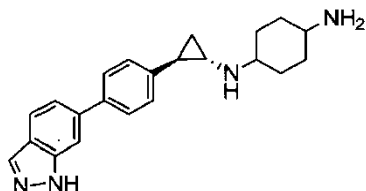
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales descritos en la Sección Descripción de rutas sintéticas generales y en particular siguiendo el método descrito en el ejemplo 40 y utilizando los respectivos intermedios o reactivos comercialmente disponibles.

Ejemplo 41: N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



¹HNMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 9,82-9,69 (m, 2H), 9,16 (m, *J* = 12,8 Hz, 1H), 8,78 (brs, 1H), 8,68-8,63 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 3H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 3,28-3,08 (m, 2H), 2,99 (brs, 1H), 2,67 (brs, 1H), 2,20 (brs, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 5H), 1,44-1,36 (m, 2H); **Masa (M+H):** 308,2. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro

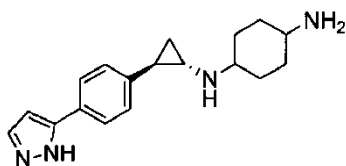
Ejemplo 42: N1-((*trans*)-2-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d6-D2O) δ: 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,42 (brs, 1H), 3,36-3,20 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90 (brs, 2H), 1,81 (brs, 2H), 1,63-1,35 (m, 4H); **Masa (M+H):** 347,2. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro

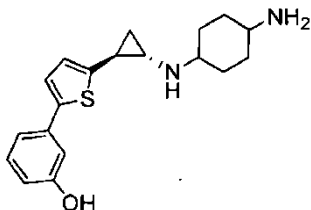
Ejemplo 43: N1-((*trans*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

2



¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,24-8,15 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 4H), 1,80-1,48 (m, 4H); **Masa (M+H):** 297,32. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro

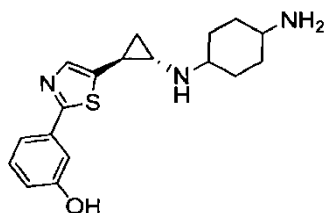
5 Ejemplo 44: 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiofen-2-il)fenol



¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,32-7,21 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 3H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,61-1,42 (m, 5H); **Masa (M+H):** 329,13. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro

10

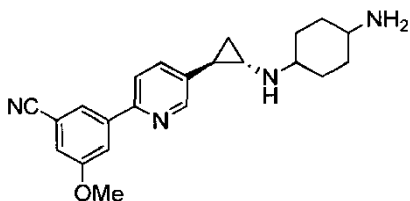
Ejemplo 45: 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenol



¹HNMR (400 MHz, DMSO *d*₆) δ: 9,79 (brs, 1H), 9,70 (brs, 1H), 8,10 (brs, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,40-3,19 (m, 2H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,85 (brs, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,08-1,62 (m, 5H), 1,58-1,38 (m, 3H); **Masa (M+H):** 330,2. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreuro

15

Ejemplo 46: 3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo



Etapa 1:

20 Se añadió AcOH (12,9 mg, 0,215 mmol) a una disolución de 3-(5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo (Intermedio BT, 65 mg, 0,245 mmol) y 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (45,9 mg, 0,215 mmol) en DCE (2 ml) y se agitó a TA durante 15 min., luego se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (82 mg, 0,387 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 5 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo bruto se recogió en agua (10 ml), se convirtió a una base con NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar 4-(((*trans*)-2-(6-(3-ciano-5-metoxifenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (110 mg). El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25

Etapa 2:

30 Se añadió HCl en dioxano (1 ml) a una disolución de 4-(((*trans*)-2-(6-(3-ciano-5-metoxifenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 0,238 mmol) en dioxano (2 ml) a 10 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O, se separó por filtración

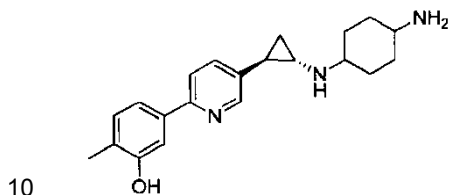
30

y se secó para proporcionar 3-(5-((*trans*-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)pididin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo en la forma de una sal de hidrocloreto (20 mg), un sólido anaranjado.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,78-1,27 (m, 6H); **Masa (M+H):** 363,30

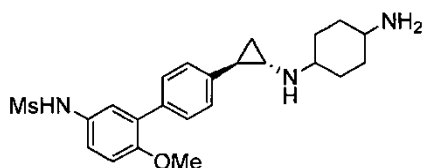
El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con los métodos generales descritos en la Sección Descripción de Rutas sintéticas generales y en particular siguiendo el método que se describe en el ejemplo 46 y utilizando los intermediarios respectivos.

Ejemplo 47: 5-(5-((*trans*-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-2-metilfenol



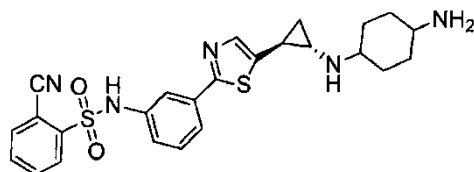
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,74 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 5H); **Masa (M+H):** 338,32. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreto

15 Ejemplo 48: N-(4'-((*trans*-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida



¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 4H), 7,10-7,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 6H); **Masa (M+H):** 430,22. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreto

20 Ejemplo 49: N-(3-(5-((*trans*-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-cianobencenosulfonamida



Etapa 1:

25 Una disolución de ((*trans*-2-(2-bromotiazol-5-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio BQ, 1,25 g, 2,42 mmol), ácido 3-amino fenil borónico (364 mg, 2,66 mmol) y K₂CO₃ (1 g, 7,26 mmol) en ACN- H₂O (4:1) (12 ml) se desgaseó durante 30 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (27,9 mg, 0,024 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 3:7) para proporcionar ((*trans*-2-(2-(3-aminofenil)tiazol-5-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (950 mg) en la forma de un líquido gomoso amarillo.

Etapa 2:

35 Se añadió cloruro de 2-cianobenceno-1-sulfonilo (361 mg, 1,799 mmol) a una disolución de ((*trans*-2-(2-(3-aminofenil)tiazol-5-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil) amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (950 mg, 1,799 mmol) en piridina (5 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 5 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*-2-(2-(3-(2-cianofenilsulfonamido)fenil)tiazol-5-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (240 mg) en la forma de un sólido blanco.

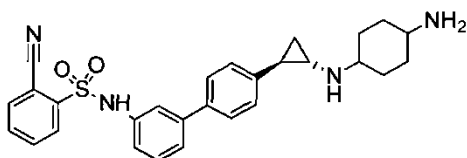
Etapa 3:

Se añadió HCl en dioxano (1,2 ml) a una disolución de (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(2-(3-(2-cianofenilsulfonamido)fenil) tiazol-5-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (240 mg, 0,34 mmol) en dioxano (2,4 ml) a 10 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O, se separó por filtración y se secó para proporcionar N-(3-(5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-cianobencenosulfonamida en la forma de una sal de hidrocloreto (110 mg), un sólido de color pardo ligero.

¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) δ: 11,11 (s, 1H), 9,81-9,71 (m, 2H), 8,24-8,08 (brs, 2H), 8,08 (dd, *J* = 7,6 y 4,8 Hz, 2H), 7,93 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,4-3,18 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1-1,8 (m, 4H), 1,75 (brd, 2H), 1,42 (m, 3H); **Masa (M+H):** 494,1

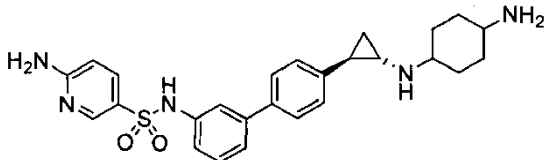
El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con los métodos generales descritos en la Sección Descripción de rutas sintéticas generales y en particular siguiendo el método descrito en el ejemplo 49 y utilizando los intermedios respectivos o reactivos comercialmente disponibles.

Ejemplo 50: N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-cianobencenosulfonamida



¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,72-7,60 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 3,39 (brs, 1H), 3,35-3,18 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,15 (brs, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88 (brs, 2H), 1,80 (brs, 2H), 1,62-1,35 (m, 4H); **Masa (M+H):** 487,27. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreto

Ejemplo 51: 6-amino-N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridina-3-sulfonamida



Etapa 1:

Se añadió cloruro de 6-nitropiridina-3-sulfonilo (223 mg, 1 mmol) a una disolución de ((*trans*)-2-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio BR, 500 mg, 0,95 mmol) en piridina (10 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(3'-(6-nitropiridina-3-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (580 mg). El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2:

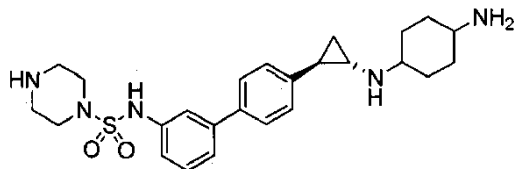
Se añadió cloruro de amonio (217 mg, 4,1 mmol) a una disolución de (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(3'-(6-nitropiridina-3-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (580 mg, 0,82 mmol) en EtOH (12 ml) seguido de polvo de hierro (229 mg, 4,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 4 h. Después de completar, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el filtrado se concentró y el residuo se recogió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ((*trans*)-2-(3'-(6-aminopiridina-3-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (190 mg) en la forma de un sólido blanquecino.

Etapa 3:

Se añadió HCl en dioxano (1 ml) gota a gota a una disolución de ((*trans*)-2-(3'-(6-aminopiridina-3-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (90 mg, 0,13 mmol) en dioxano (2 ml) a 10 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O, se separó por filtración y se secó para convertir 6-amino-N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridina-3-sulfonamida como una sal de hidrocloreto (60 mg), un sólido blanquecino.

¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,24 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8 Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,59-1,36 (m, 6H); **Masa (M+H):** 478,06

Ejemplo 52: N-(4'-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida

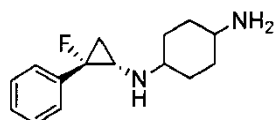


5

Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 51 usando 4-(clorosulfonyl)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo en la Etapa 1 y omitiendo la Etapa 2. La desprotección final (eliminación de Boc, Etapa 3) proporcionó 80 mg del compuesto del título como una sal de hidrocloreto, un sólido blanco.

10 **¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ:** 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,37 (brs, 4H), 3,36-3,20 (m, 2H), 3,37 (brs, 4H), 3,11 (brs, 3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,90 (brs, 2H), 1,81 (brs, 2H), 1,63-1,35 (m, 4H); **Masa (M+H):** 470,33

Ejemplo 53: N1-((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



15 Etapa 1:

Se añadió 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (493 mg, 2,31 mmol) a una disolución de (*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropanamina (Intermedio BJ, 350 mg, 2,31 mmol) en DCE (7 ml). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (978 mg, 4,62 mmol) y se siguió agitando a TA durante 15 min. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El filtrado se usó en la etapa siguiente sin evaporación.

20 Se añadió HCl en dioxano (1,6 ml) a la disolución de 4-(((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo en DCM (3,2 ml) y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo bruto se trituró con éter dietílico (10 ml) y hexano (10 ml) para proporcionar N1-((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como sal de hidrocloreto (300 mg) en la forma de un sólido amarillo.

25 Etapa 2:

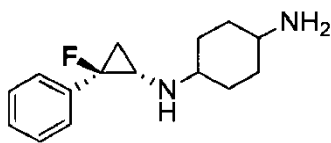
Se añadieron disolución 2N de NaOH (5,8 ml) y (Boc)₂O (0,54 ml, 2,26 mmol) a una disolución de N1-((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina (290 mg, 0,906 mmol) en 1,4 dioxano (10 vol) a 10 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) ((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (140 mg) en la forma de un sólido blanco

30 Etapa 3:

35 Se añadió HCl en dioxano (0,7 ml) a una disolución de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) ((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (140 mg, 0,312 mmol) en dioxano (1,4 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 6 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (5 ml) seguido de *n*-pentano (5 ml) para obtener N1-((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina en la forma de una sal de hidrocloreto (80 mg), un sólido blanquecino

40 **¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ:** 7,49 (s, 2H), 7,42 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 3H), 1,68-1,45 (m, 3H), **Masa (M+H):** 249,17

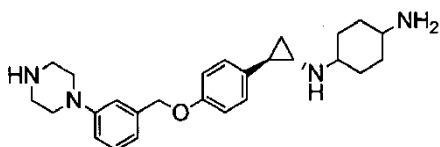
Ejemplo 54: N1-((*cis*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 53, comenzando por (cis)-2-fluoro-2-fenilciclopropanamina (Intermedio BI), para proporcionar 80 mg como una sal de hidrocloreto, un sólido blanquecino.

- 5 ¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,79 (s, 2H), 7,62 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,4-3,18 (m, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,28-2,08 (m, 3H), 2,02-1,81 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 3H), Masa (M+H): 249,17

Ejemplo 55: N1-((trans)-2-(4-((3-(piperazin-1-il)bencil)oxi)fenil)ciclopropil) ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1:

- 10 Se añadió K₂CO₃ (1,1 g, 8,0 mmol) a una disolución de ((trans)-2-(4-hidroxifenil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio BL, 1 g, 4,0 mmol) y 1-bromo-3-(bromometil)benceno (997 mg, 4,0 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 18 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 2:8) para proporcionar ((trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil) carbamato de *terc*-butilo (1,2 g) en la forma de un sólido blanquecino.

Etapa 2:

- 20 Se añadió gota a gota HCl en dioxano (10 ml) a una disolución de ((trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 2,8 mmol) en dioxano (5 ml) a 15 °C y se agitó a TA durante 2 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua (15 ml), se convirtió a una base con disolución de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar (trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropanamina (800 mg). El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 25 Etapa 3:

- 30 Se añadió ácido acético (0,17 ml, 2,515 mmol) a una disolución de (trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropanamina (800 mg, 2,51 mmol) y 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (537 mg, 2,515 mmol) en DCE (20 ml). A 0 °C, se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (960 mg, 4,52 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃, seguida de agua (10 ml), salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 6:4) para proporcionar 4-(((trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino) ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg).

Etapa 4:

- 35 Se añadió NaOH (310 mg, 7,76 mmol) a una disolución de 4-(((trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano/agua (4:1) a 10° C. Posteriormente, se añadió Boc₂O (830 mg, 3,88 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 3:7) para proporcionar ((trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) carbamato de *terc*-butilo (600 mg).

Etapa 5:

- 45 Se añadió NaO^tBu (141 mg, 1,46 mmol) a una disolución de ((trans)-2-(4-((3-bromobencil)oxi)fenil)ciclopropil)(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 0,975 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (363 mg, 1,95 mmol) en dioxano (15 ml) a TA, que luego se desgaseó con argón durante 15 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (44,6 mg, 0,0487 mmol) seguido de xantphos (169 mg, 0,292 mmol), y el desgaseado se repitió durante 15

min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 18 h. Después de completar, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, EtOAc/éter de petróleo 2:8) para proporcionar 4-(3-((4-((*trans*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)ciclopropil)fenoxi)metil)fenil) piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (260 mg) en la forma de un sólido blanco.

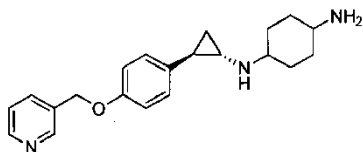
Etapa 6:

Se desgaseó HCl en dioxano (3 ml) a una disolución de 4-(3-((4-((*trans*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)ciclopropil)fenoxi) metil)fenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,208 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a 10 ° C y se agitó a TA durante 6 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con EtOAc (4 ml), seguido por n-hexano (2 ml) para proporcionar N1-((*trans*)-2-(4-((3-(piperazin-1-il)encil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como sal de hidrocloreto (80 mg), un sólido amarillo pálido.

¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,40 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18-7,07 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,6-3,3 (m, 9H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 3H), 1,62-1,33 (m, 4H); Masa (M+H): 421,28

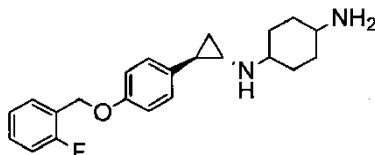
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales descritos en la Sección Descripción de rutas sintéticas generales y en particular siguiendo el método descrito en el ejemplo 55, omitiendo las Etapas 4 y 5, y utilizando los respectivos intermedios o reactivos comerciales.

Ejemplo 56: N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



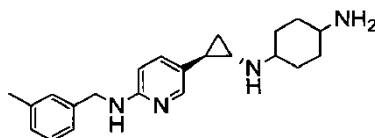
¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,79 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,42-3,17 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,72 (m, 3H), 1,55-1,38 (m, 3H), 1,37-1,25 (m, 1H); Masa (M+H): 338,19. Este compuesto se obtuvo como sal de hidrocloreto

Ejemplo 57: N1-((*trans*)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) δ: 9,55 (brd, 2H), 8,1 (brs, 3H), 7,58 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,1 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,45 (brs, 1H), 2,15 (brs, 1H), 2,05-1,7 (m, 5H), 1,6-1,3 (m, 3H), 1,25 (d, 1H); Masa (M+H): 355,25. Este compuesto se obtuvo como una sal de hidrocloreto

Ejemplo 58: N1-((*trans*)-2-(6-((3-metilencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1:

Una disolución de ((*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropil)(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio BP, 300 mg, 0,58 mmol), m-tolilmetanamina (78 mg, 0,64 mmol), *tert*-butóxido de sodio (83 mg, 0,87 mmol) y BINAP (108 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se desgaseó durante 10 min. Se añadió tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (26 mg, 0,029 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 ° C durante 16 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando EtOAc: éter de

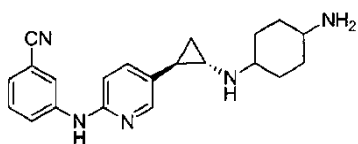
petróleo (3: 7) para proporcionar (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il) ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en la forma de un sólido blanco.

Etapa 2:

5 Se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml) a una disolución de (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)((*trans*)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il) ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,181 mmol) en dioxano (2 ml) a 10 °C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo sólido se trituró con Et₂O y hexano para proporcionar N1-((*trans*)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina como sal de hidrocloreto (60 mg), un sólido pardo.

10 ¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,68 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,64-1,39 (m, 4H); Masa (M+H): 351,41

Ejemplo 59: 3-((5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)amino)benzonitrilo



Etapa 1:

15 Una disolución de (*trans*)-2-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio M, 250 mg, 0,798 mmol), 3-aminobenzonitrilo (113 mg, 0,957 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (115 mg, 1,197 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgaseó durante 30 min., luego se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (36 mg, 0,039 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (138 mg, 0,238 mmol), y la reacción se calentó durante 1 h a 80 °C. Después de completar, el disolvente se evaporó, el residuo se recogió en agua con hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando EtOAc: éter de petróleo (2:8) para dar ((*trans*)-2-(6-((3-cianofenil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 2:

25 Se añadió HCl en 1, 4 dioxano (1 ml) a una disolución de ((*trans*)-2-(6-((3-cianofenil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,285 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 4 h. Después de completar, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (5 ml) seguido de n-pentano (5 ml) para dar 3-((5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)amino)benzonitrilo en la forma de una sal de hidrocloreto (80 mg), un sólido amarillo pálido.

30 Etapa 3:

35 Se añadió AcOH (11,46 mg, 0,191 mmol) a una disolución de 3-((5-((*trans*)-2-aminociclopropil)piridin-2-il)amino)benzonitrilo (55 mg, 0,191 mmol) y 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (40,68 mg, 0,191 mmol) en DCE (1 ml) y se agitó a TA durante 15 min., luego se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (72,8 mg, 0,343 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 5 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El residuo bruto se recogió en agua (10 ml), se convirtió a una base con NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ *anhidro*, se filtraron y evaporaron para proporcionar 4-(((*trans*)-2-(6-((3-cianofenil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (75 mg) en la forma de un aceite amarillo ligero. El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

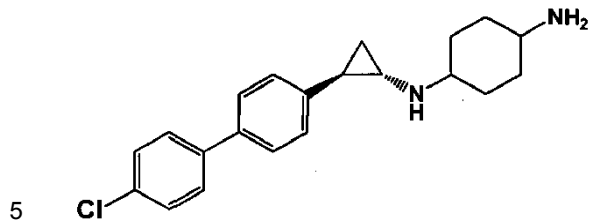
Etapa 4:

40 Se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml) a una disolución de (4-(((*trans*)-2-(6-((3-cianofenil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0,167 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a 10 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar, el disolvente se evaporó. El sólido se trituró con Et₂O y se secó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-((5-((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)amino)benzonitrilo en la forma de una sal de hidrocloreto (28 mg), un sólido blanquecino pegajoso.

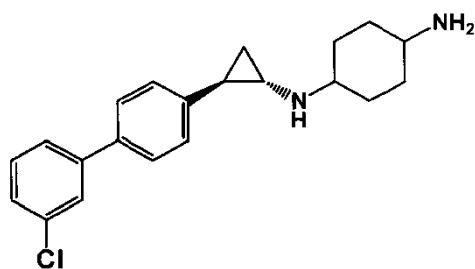
45 ¹HNMR (400 MHz, Intercambio DMSO-d₆-D₂O) δ: 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,45-3,17 (m, 2H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,70 (m, 3H), 1,55-1,32 (m, 4H); Masa (M+H): 348,20

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar siguiendo los métodos generales descritos en la Sección Descripción de rutas sintéticas generales, incluidas las metodologías descritas en los Esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 y en los ejemplos anteriores.

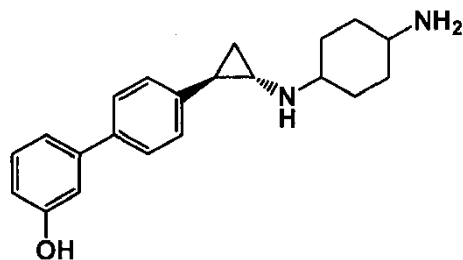
Ejemplo 60: N1-((trans)-2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



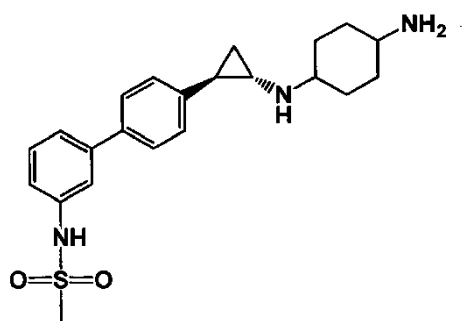
Ejemplo 61: N1-((trans)-2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



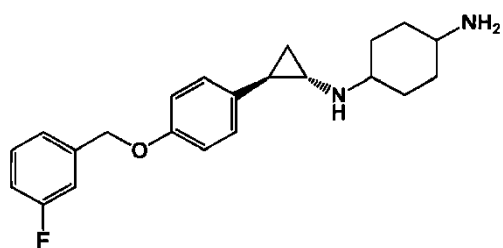
Ejemplo 62: 4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol



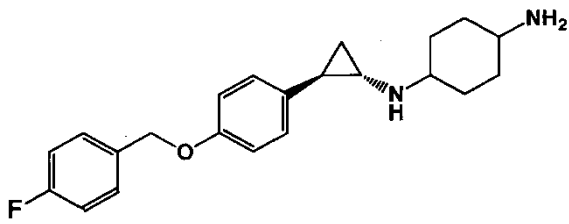
10 Ejemplo 63: N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida



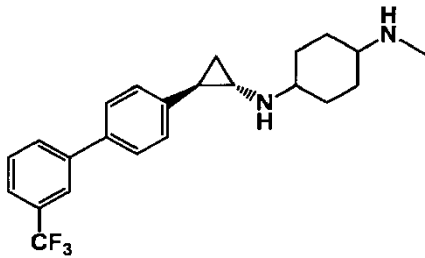
Ejemplo 64: N1-((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ejemplo 65: N1-((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

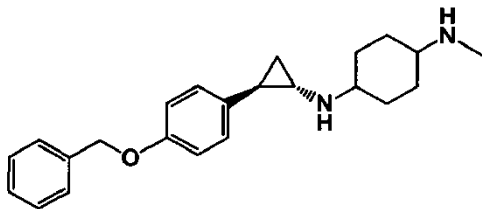


Ejemplo 66: N1-metil-N4-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

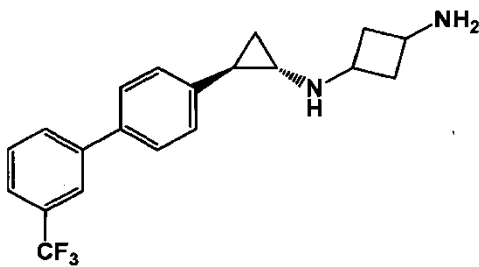


Ejemplo 67: N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-N4-metilciclohexano-1,4-diamina

5

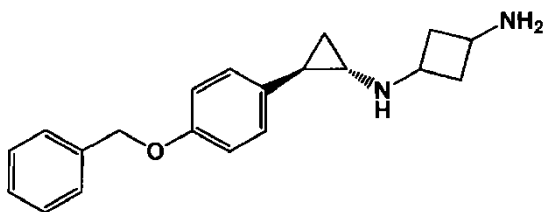


Ejemplo 68: N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina

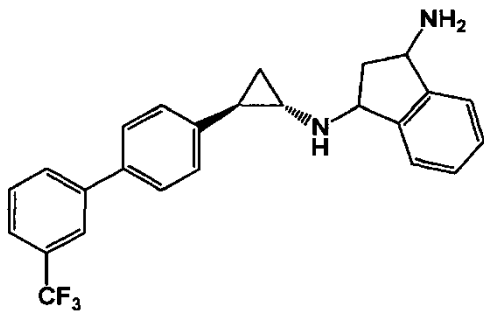


Ejemplo 69: N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina

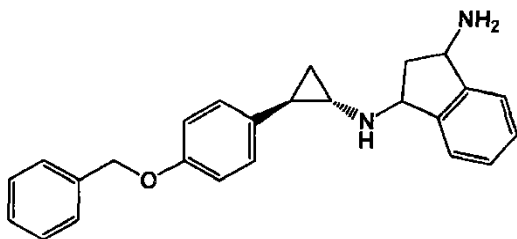
10



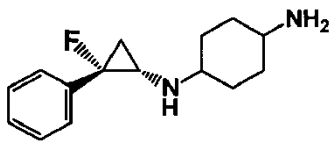
Ejemplo 70: N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina



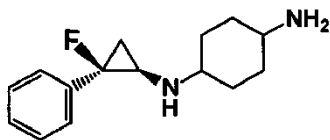
Ejemplo 71: N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina



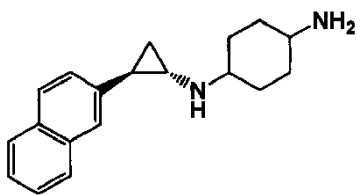
5 Ejemplo 72: N1-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ejemplo 73: N1-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

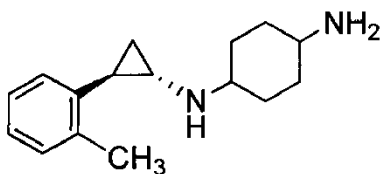


Ejemplo 74: N1-((trans)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

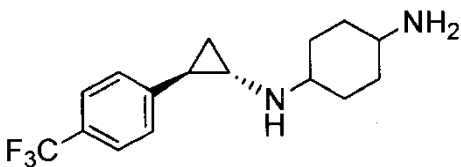


10

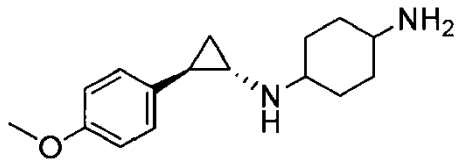
Ejemplo 75: N1-((trans)-2-(o-tolil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



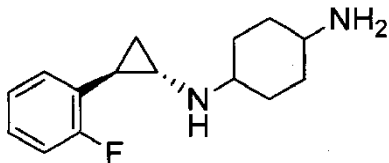
Ejemplo 76: N1-((trans)-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



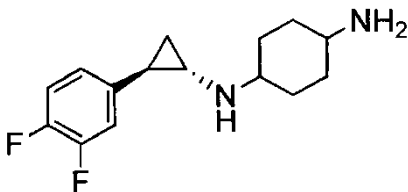
Ejemplo 77: N1-((trans)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



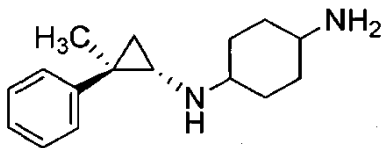
Ejemplo 78: N1-((trans)-2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



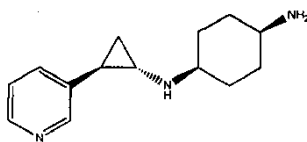
5 Ejemplo 79: N1-((trans)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ejemplo 80: N1-((trans)-2-metil-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

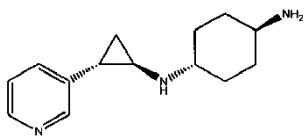


Ejemplo 81: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

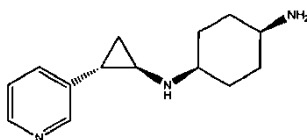


10

Ejemplo 82: (trans)-N1-((1R,2S)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

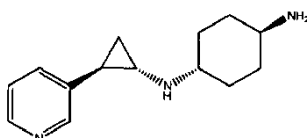


Ejemplo 83: (cis)-N1-((1R,2S)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

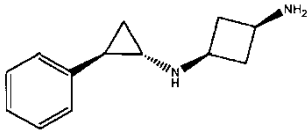


15

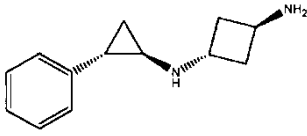
Ejemplo 84: (trans)-N1-((1S,2R)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



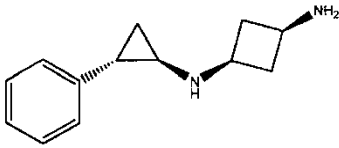
Ejemplo 85: (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina



Ejemplo 86: (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina

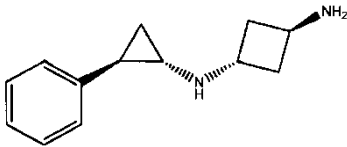


Ejemplo 87: (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina

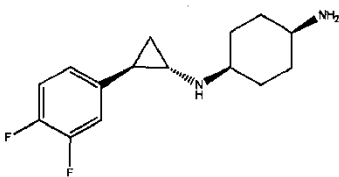


5

Ejemplo 88: (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina

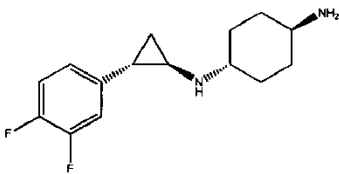


Ejemplo 89: (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

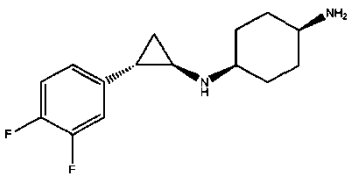


10

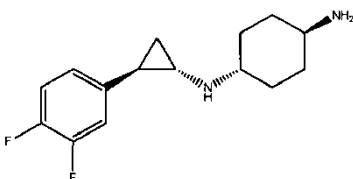
Ejemplo 90: (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ejemplo 91: (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

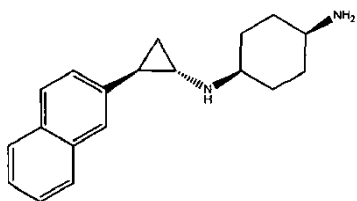


Ejemplo 92: (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

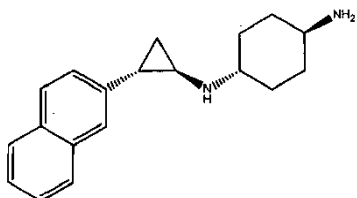


15

Ejemplo 93: (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

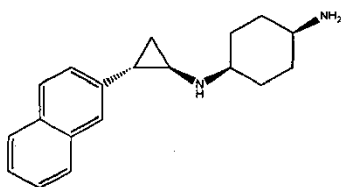


Ejemplo 94: (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

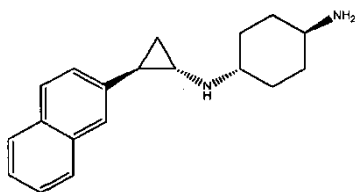


Ejemplo 95: (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

5

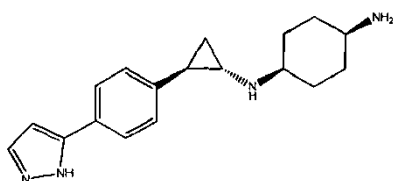


Ejemplo 96: (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

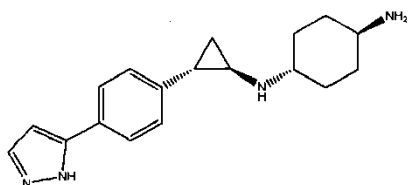


Ejemplo 97: (*cis*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

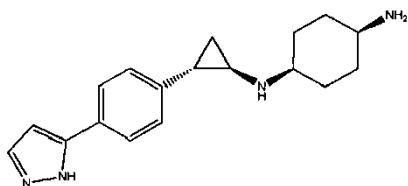
10



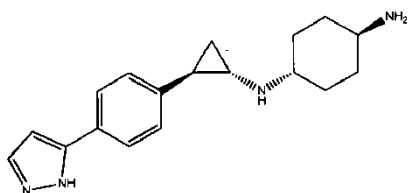
Ejemplo 98: (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



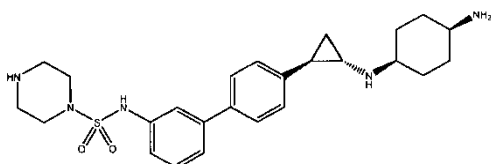
Ejemplo 99: (*cis*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ejemplo 100: (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina

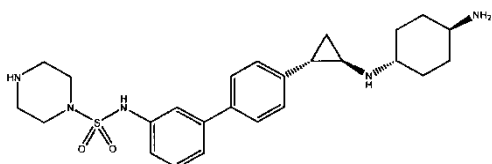


Ejemplo 101: N-(4'-((1R,2S)-2-(((*cis*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida

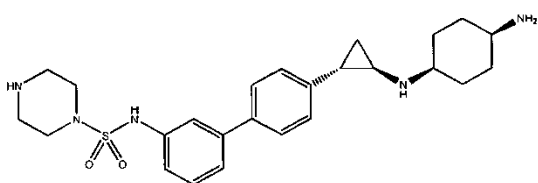


Ejemplo 102: N-(4'-((1S,2R)-2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida

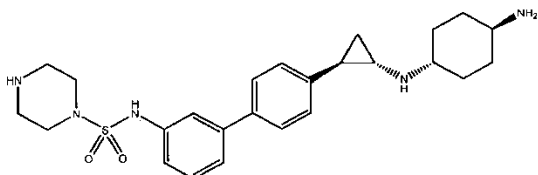
5



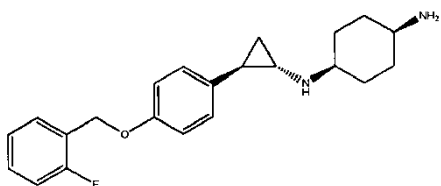
Ejemplo 103: N-(4'-((1S,2R)-2-(((*cis*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida



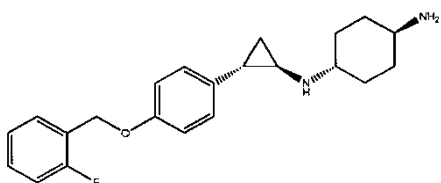
Ejemplo 104: N-(4'-((1R,2S)-2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-sulfonamida



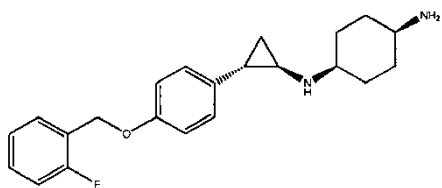
10 Ejemplo 105: (*cis*)-N1-((1R,2R)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



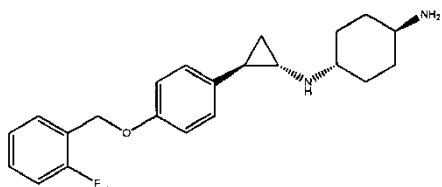
Ejemplo 106: (*trans*)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ejemplo 107: (*cis*)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ejemplo 108: (*trans*)-N1-((1*S*,2*R*)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina



Ensayos biológicos

5 Ejemplo 109: Ensayos biológicos – Inhibición de LSD1

Se puede ensayar la capacidad de los compuestos de la invención de inhibir LSD1. La capacidad de los compuestos de la invención de inhibir LSD1 se puede ensayar de la siguiente manera. Se adquirió proteína LSD1 recombinante humana de BPS Bioscience Inc (número de catálogo de referencia 50100: LSD1 recombinante humana, núm. de acceso en GenBank. NM_015013, extremo de 158 aminoácidos como marca N-terminal GST, MW: 103 kDa). Con el fin de monitorear la actividad enzimática de LSD1 y/o su tasa de inhibición por nuestro inhibidor o inhibidores de interés, se escogió el péptido H3-K4 di-metilado (Anaspec) como sustrato. Se estimó la actividad de desmetilasa bajo condiciones aeróbicas, midiendo la liberación de H₂O₂ producido durante el proceso catalítico, usando el kit de ensayo de peróxido de hidrógeno/peroxidasa Amplex® Red (Invitrogen).

En síntesis, se incubó una cantidad fija de LSD1 en hielo durante 15 minutos, en ausencia y/o presencia de por lo menos ocho diluciones en serie triples del respectivo inhibidor (p. ej., de 0 a 75 µM, dependiendo de la concentración del inhibidor). Se usó tranilcipromina (Biomol International) como control para la inhibición. Dentro del experimento, cada concentración del inhibidor se ensayó por duplicado. Después de dejar la enzima interactuar con el inhibidor, se añadió K_M de péptido H3-K4 di-metilado a cada reacción, y el experimento se dejó durante 30 minutos a 37°C en la oscuridad. Las reacciones enzimáticas se establecieron en un tampón de fosfato de sodio 50 mM, pH 7,4. Al final de la incubación, se añadieron reactivo Amplex® Red y disolución de peroxidasa de rábano picante (HPR) a la reacción de acuerdo con las recomendaciones del proveedor (Invitrogen), y se dejó incubar durante otros 5 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Se usó una disolución 1 µM H₂O₂ como control de eficiencia del kit. La conversión del reactivo Amplex® Red a resorufina debido a la presencia de H₂O₂ en el ensayo se vigiló por fluorescencia (excitación a 540 nm, emisión a 590 nm) usando una lectora de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se utilizaron unidades arbitrarias para medir el nivel de H₂O₂ producido en ausencia y/o presencia de inhibidor.

La actividad máxima de actividad de desmetilasa de LSD1 se obtuvo en ausencia de inhibidor y se corrigió para fluorescencia de fondo en ausencia de LSD1. El valor CI₅₀ de cada inhibidor se calculó con el software GraphPad Prism.

Los resultados presentados en la Tabla 1 que sigue muestran los resultados de los estudios de inhibición de LSD1 para un número de los compuestos ilustrativos. En la Tabla 2 se exponen los valores CI₅₀ para todos los ejemplos estudiados en este ensayo. Se halló que Parnate (tranilcipromina; es decir, 2-trans fenilciclopropilamina) tiene un valor CI₅₀ de 35±10 micromolares. Los estudios demuestran que los compuestos de la invención tienen inhibición de LSD1 inesperadamente potente.

35 Ejemplo 110: Ensayos biológicos – Ensayos de monoamina oxidasa para determinar la selectividad de los compuestos de la invención para LSD1

Se adquirieron proteínas de monoamina oxidasa recombinante humana MAO-A y MAO-B de Sigma Aldrich. Las MAO catalizan la desaminación oxidativa de aminas primarias, secundarias y terciarias. Con el fin de vigilar las actividades enzimáticas de MAO y/o su tasa de inhibición por el inhibidor o los inhibidores de interés, se estableció un ensayo de (inhibidor) basado en fluorescencia. 3-(2-Aminofenil)-3-oxopropanamina (kinuramina dihidrobromuro, Sigma Aldrich), un compuesto no fluorescente, se escogió como sustrato. Kinuramina es un sustrato no específico para las actividades de MAO-A y MAO-B. Mientras se somete a desaminación oxidativa por actividades de MAO, kinuramina se convierte a 4-hidroxiquinolina (4-HQ), un producto fluorescente resultante.

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

En síntesis, se incubó una cantidad fija de MAO (0,25 µg para MAO-A y 0,5 µg para MAO-B) en hielo durante 15 minutos en el tampón de reacción, en ausencia y/o presencia de por lo menos ocho diluciones en serie triples cada una. Se usaron Clorgiline y Deprenil (Sigma Aldrich) como control para la inhibición específica de MAO-A y MAO-B respectivamente.

- 5 Después de dejar la(s) enzima(s) interactuar con el inhibidor, se añadió K_M de kinuramina a cada reacción para los ensayos de MAO-B y MAO-A respectivamente, y la reacción se dejó por 1 hora a 37°C en la oscuridad. La determinación oxidativa del sustrato se detuvo añadiendo 50 µl de NaOH 2N. La conversión de kinuramina a 4-hidroxiquinolina se monitoreó por fluorescencia (excitación a 320 nm, emisión a 360 nm) usando una lectora de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se usaron unidades arbitrarias para medir los niveles de fluorescencia producidos en ausencia y/o presencia del inhibidor.

La máxima actividad de desaminación oxidativa se obtuvo midiendo la cantidad de 4-hidroxiquinolina formada a partir de desaminación de kinuramina en ausencia de inhibidor y se corrigió para fluorescencia de fondo en ausencia de enzimas MAO. Los valores CI50 de cada inhibidor se calcularon con el software GraphPad Prism.

- 15 Los resultados obtenidos con los compuestos de la invención en los ensayos biológicos de los ejemplos 109 y 110 se exponen a continuación.

Ejemplo No.	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	I	I	IV
2	I	I	III
3	I	I	III
4	I	I	IV
5	I	I	IV
8	I	II	III
11	II	II	III
12	II	II	IV
13	II	II	III
14	II	II	III
15	II	II	IV

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

- 20 Los intervalos para el valor Ki descrito en la Tabla 1 son para MAO-A, MAO-B y LSD1: I = mayor que 40 µM; II = entre 1 µM y 40 µM; III = entre 0,1 µM y 1 µM; IV = entre 0,001 µM y 0,1 µM. El término valor Ki se usa en este documento como una designación para el valor CI50, es decir, la concentración requerida para una inhibición media máxima (50%) de la correspondiente diana (MAO-A, MAO-B o LSD1).

En general, se halló que los compuestos de la invención tienen valores CI50 particularmente bajos para LSD1, en comparación con MAO-A y MAO-B. Para algunos de los compuestos de los Ejemplos, los valores CI50 para LSD1 fueron inferiores a 0,1 µM.

- 25 Los valores CI50 específicos obtenidos para los compuestos descritos en los Ejemplos cuando se estudiaron en los ensayos de los Ejemplos 109 (inhibición de LSD1) y 110 (inhibición de MAO-A y B) se exponen en la Tabla 2 que sigue:

Ejemplo no.	MAO-A (CI50 - µM)	MAO-B (CI50 - µM)	LSD1 (CI50 - µM)
-------------	-------------------	-------------------	------------------

ES 2 715 294 T3

1	>100	44,17	0,017
2	>100	>100	0,135
3	>100	>100	0,292
4	>100	>100	0,033
5	>100	>100	0,015
6	>100	>100	0,034
7	>100	>100	0,069
8	>100	10,07	0,118
9	≈50	1,84	0,048
10	1,64	0,98	0,040
11	32,02	6,80	0,131
12	25,20	2,50	0,091
13	≈100	2,45	0,402
14	≈50	2,23	0,146
15	>100	>100	0,081
16	>100	≈100	0,148
17	>100	≈100 uM	0,062
18	>100	>100	0,045
19	>100	>100	0,068
20	>100	59,09	0,034
21	5,23	1,36	0,053
22	>100	≈100	0,066
23	>100	46,36	31,070
24	>100	≈100	5,705
25	>100	≈100	1,330
26	≈100	≈100	0,051
27	>100	>100	0,027
28	>100	7,56	0,037

ES 2 715 294 T3

29	>100	>100	0,036
30	>100	>100	6,772
31	>100	>100	0,035
32	>100	>100	0,037
33	>50	≈50	0,021
34	>50	≈50	0,047
35	5,58	6,50	0,128
36	10,70	2,27	0,086
37	14,64	6,65	0,094
38	26,78	2,41	0,053
39	26,29	10,56	0,089
40	>100	18,35	0,034
41	≈100	≈100	0,047
42	8,93	8,48	0,027
43	>100	>100	0,022
44	18,18	2,04	0,041
45	29,46	3,23	0,032
46	>100	>100	0,138
47	≈100	≈50	0,083
48	17,48	>100	0,027
49	≈100	≈100	0,079
50	>100	≈100	0,062
51	≈100	≈100	0,030
52	≈100	65,01	0,019
53	≈100	15,36	0,045
54	>100	>100	22,080
55	>100	17,13	0,033
56	≈100	>50	0,094

57	13,56	3,24	0,012
58	51,70	3,62	0,042
59	>100	≈50	0,054

5 Como muestran los datos en la tabla anterior, los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 muy potentes, con valores CI50 en muchos casos inferiores a 100 nM o incluso inferiores a 50 nM. A su vez, los compuestos exhiben alta selectividad frente a MAO-A y MAO-B, con valores CI50 para LSD1 en general ≥100 veces más potentes que los correspondientes valores CI50 para MAO-A y MAO-B.

Ejemplo 111: Ensayo celular – Inducción de diferenciación de células de leucemia THP-1

La leucemia mieloide aguda (AML) se caracteriza por la presencia de células leucémicas con una detención de la maduración, que se dividen rápidamente. Con la inducción de diferenciación terminal, las células AML pierden la capacidad de proliferar y terminan muriendo sin la necesidad de un efecto citotóxico directo.

10 Analizando la inducción de la expresión de la membrana CD11b en las células THP-1, evaluamos la capacidad de los inhibidores de LSD1 de inducir diferenciación monocítica terminal de una línea celular de MLL-AF9 AML.

El ensayo se llevó a cabo de la siguiente manera:

15 Se establecieron células THP-1 de sangre periférica de un niño de 1 año con leucemia monocítica aguda en relapso en 1978. Portan t(9;11)(p21;q23) que produce genes de fusión MLL-MLL3 (MLL-AF9). Esta línea celular se puede someter a diferenciación monocítica tras el tratamiento con el estímulo apropiado. Se adquirieron THP-1 de DSMZ GmbH (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) y se cultivaron en medio RPMI 1640 que contenía 10% de suero bovino fetal.

20 En este ensayo, se sembraron 150.000 células THP-1 en 1 ml de medio de cultivo completo en placas de cultivo de tejido de 6 pocillos. Se prepararon diluciones en serie de los compuestos en DMSO y luego se diluyeron en medio completo para generar disoluciones de concentraciones que tienen el doble de la concentración final a la cual se expondrán las células. Se añadió 1 ml de 2x estas disoluciones concentradas a las células. El contenido de DMSO debe ser el mismo en todos los pocillos y se debe mantener debajo de 0,1% v/v (usualmente 0,01-0,02% v/v), ya que un contenido mayor de DMSO puede inducir la diferenciación de las células THP-1.

25 Las células se mantuvieron en presencia de compuesto de ensayo durante 96 h en una atmósfera de 5% CO₂ a 37°C. Después de este periodo de tratamiento, las células se cosecharon, se lavaron dos veces con tampón PBS y se dispusieron en una placa de 96 pocillos con fondo V. Cada muestra tratada se dividió en dos. Una se tiñó con un anticuerpo anti-cD11b marcado con ficoeritrina (clon ICRF44, adquirido de eBiosciences) y la otra con anticuerpo control de isotipo marcado con ficoeritrina (IgG₁ de ratón, adquirido de eBiosciences). Las muestras se incubaron en la oscuridad a 4°C durante 30-60 minutos y se lavaron tres veces en tampón de PBS que contenía 1% suero bovino fetal.

30 Las muestras se analizaron en un citómetro de flujo equipado con un láser azul (488 nm). La fluorescencia emitida se detectó y cuantificó con un filtro 575/30 nm. El porcentaje de células positivas CD11b, como indicador de diferenciación monocítica, se determinó comparado con las células teñidas con anticuerpo control de isotipo. Los valores CE50 se calcularon con análisis de regresión no lineal.

35 Los resultados obtenidos con los compuestos de la invención en este ensayo se exponen en la Tabla 3 a continuación.

Ejemplo No	CE50 (nM)
3	13% CD11b+ células a 100 nM
4	5,3
5	0,8
6	>200

17	6,3
19	2,2
22	3,6
26	9,7
33	13,9
38	20,0
39	6,6
40	2,5
42	82,4
57	2,0

Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención exhiben actividad muy potente para inducir la diferenciación de células THP-1 de leucemia, lo que indica que estos compuestos son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de leucemias.

5 Informes previos de LSD1 han descubierto que está implicada en la proliferación y el crecimiento de las células. Algunos estudios han implicado a LSD1 como diana terapéutica para el cáncer. Huang et al. (2007) PNAS 104:8023-8028 hallaron que los inhibidores de poliamina de LSD1 causan modestamente la re-expresión de genes aberrantemente silenciados en células cancerosas y particularmente cáncer colorrectal (Huang et al. Clin Cancer Res. (2009) Dic 1;15(23):7217-28, Epub 2009 Nov 24, PMID: 19934284). Scoumanne et al. ((2007) J. Biol. Chem. Mayo 25;282(21):15471-5) hallaron que la deficiencia en LSD1 conduce a una detención parcial del ciclo celular en G2/M y sensibiliza las células a la supresión del crecimiento inducida por daño al ADN. Kahl et al. ((2006) Cancer Res. 66(23):11341-7,) hallaron que la expresión de LSD1 se correlaciona con agresividad en el cáncer de próstata. Metzger et al. ((2005) Nature, 437 (7057), 436-439) describieron que la modulación de LSD1 por siRNA y pargilina regula el receptor de andrógenos (AR) y puede tener potencial terapéutico en los tipos de cáncer en los que AR cumple una función, como cáncer de próstata, testículo y cerebro. Lee et al. ((2006) Chem. Biol. 13:563-567) describieron que la tranilcipromina reduce la expresión del gen Egr-1 en algunas líneas de cáncer. Un conjunto de pruebas indica que Egr-1 es un gen supresor de tumores en muchos contextos (véase, *p. ej.*, Calogero et al. (2004) Cancer Cell International 4:1 la expresión exógena de EGR-1 produjo la detención del crecimiento y la eventual muerte celular en líneas celulares de cáncer primario; Lucema et al. (2006) Cancer Research 66 (13), 6708-6713 demuestran que la expresión sostenida de Egr-1 causa efectos antiangiogénicos e inhibe el crecimiento del tumor en algunos modelos; Ferraro et al. ((2005) J. Clin. Oncol. Mar 20;23(9):1921-6) describieron que Egr-1 se reduce en pacientes con cáncer de pulmón con riesgo mayor de recurrencia y puede ser más resistente a la terapia. Por lo tanto, el aumento de la expresión de Egr-1 mediante la inhibición de LSD1 es un planteamiento terapéutico para algunos tipos de cáncer. Estudios recientes han implicado también LSD1 en cáncer de cerebro (Schulte et al. (2009) Cancer Res. Mar 1;69(5):2065-71). Otros estudios han implicado LSD1 en cáncer de mama (Lim et al. Carcinogenesis, (2010), 31(3): 512-20, Epub 2009 Dic 30, [publicación digital antes de la edición impresa] PMID: 20042638), pulmón, vejiga y colorrectal (Hayami et al (2011), Int J Cancer, 128(3): 574-86, PMID:20333681) y leucemia (Binda et al (2010), J Am Chem Soc, 132(19): 6827-33, PMID:20415477).

30 Por lo tanto, un conjunto de pruebas han implicado la LSD1 en un número de tipos de cáncer, lo que sugiere que LSD1 es una diana terapéutica para el cáncer. Los presentes inventores han descubierto una clase de inhibidores de LSD1 que se pueden usar para tratar enfermedades en las que está implicada la LSD1 como diana terapéutica como el cáncer. Por consiguiente, los compuestos de (hetero)aril ciclopropilamina de la invención se pueden emplear para tratar dichas enfermedades.

35 Estudios recientes han implicado LSD1 en infección y reactivación vírica. En particular se demostró que los inhibidores farmacológicos de LSD1 como parnate y la atenuación de siRNA de LSD1 causaron reducción de infectividad vírica y reducción de reactivación después de la latencia (Liang et al. (2009) Nat. Med. 15(11):1312-1317). Por consiguiente, se cree que los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir infección vírica. Asimismo, se cree que los compuestos de la invención pueden tratar o prevenir reactivación vírica después de la latencia.

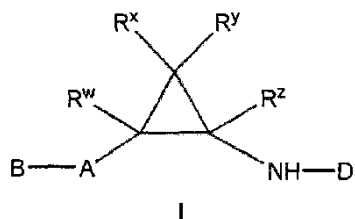
Por lo tanto, sin desear estar influenciados por la teoría, los inventores han identificado una nueva clase de inhibidores de LSD1 basados en ciclopropanamina con potencia y selectividad inesperadas para LSD1, una diana biológicamente relevante en oncología y otras enfermedades.

5 La sola mención de las publicaciones y solicitudes de patentes en esta memoria no necesariamente constituye una admisión de que son la técnica anterior a la presente invención.

Si bien la invención anterior se ha descrito en más detalle a modo ilustrativo y los ejemplos tienen fines de claridad de comprensión, será obvio que se pueden efectuar ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anejas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en donde:

- 5 A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;
- B es hidrógeno, R^1 o -L-E;
- E es fenilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;
- 10 L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})-, alquilenos C_{1-4} o hetero-alquilenos C_{1-4} ;
- D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R^3 y está además opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo opcionalmente:
- 15 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; o
- (b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^a)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al grupo cicloalquilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;
- 25 cada R^1 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;
- 30 cada R^2 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;
- 35 cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, -alquilenos C_{1-4} $-NR^7R^8$, -alquilenos C_{1-4} $-NHOH$, -alquilenos C_{1-4} $-NR^9COR^{10}$, -alquilenos C_{1-4} $-NR^9SO_2R^{10}$, -alquilenos C_{1-4} $-NR^9COOR^{10}$, -alquilenos C_{1-4} $-NR^9CONR^7R^8$, -alquilenos C_{1-4} $-NR^9SO_2NR^7R^8$, -alquilenos C_{1-4} $-OH$ y -alquilenos C_{1-4} $-CONR^7R^8$;
- 40 cada R^4 y cada R^6 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ;
- cada R^5 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;
- cada R^7 y cada R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , $R^{12}R^{13}$ -alquilo C_{1-8} e hidroxi-alquilo C_{1-8} , o R^7 y R^8 se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma

independiente grupos SO o grupos SO₂, y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R⁹ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

5 cada R¹⁰ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, ciclilo y ciclil-alquilo C₁₋₈, en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

cada R¹¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo y -NR¹²R¹³;

cada R¹² y cada R¹³ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

10 cada R¹⁴ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfino, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea; y

cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄;

o su sal o solvato;

con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

15 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol;

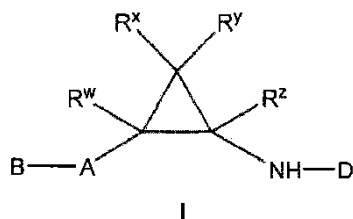
y en donde:

(i) se excluye 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol, o

(ii) los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están en la configuración trans, o

(iii) el compuesto es un estereoisómero ópticamente activo.

20 2. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula I



en donde:

A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

25 B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²;

30 L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄-), alqueno C₁₋₄ o hetero-alqueno C₁₋₄;

D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo opcionalmente:

35 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

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

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

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

cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-OH y -alquileo C₁₋₄-CONR⁷R⁸;

15 cada R⁴ y cada R⁶ se seleccionan en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈;

cada R⁵ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

20 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈ e hidroxi-alquilo C₁₋₈, o R⁷ y R⁸ se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO₂, y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R⁹ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada R¹⁰ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, ciclilo y ciclil-alquilo C₁₋₈, en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

30 cada R¹¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo y -NR¹²R¹³;

cada R¹² y cada R¹³ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

cada R¹⁴ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea; y

35 cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄;

o su sal o solvato;

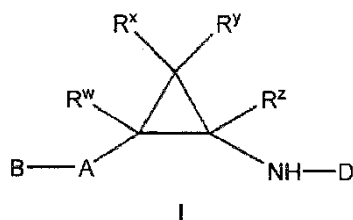
con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

40 2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol.

3. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula I



en donde:

A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

5 E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²;

L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, C₁₋₄ alquileo o hetero-alquileo C₁₋₄;

10 D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo opcionalmente:

(a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

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

cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

25 cada R² se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

30 cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-OH y -alquileo C₁₋₄-CONR⁷R⁸;

cada R⁴ y cada R⁶ se seleccionan en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈;

35 cada R⁵ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

40 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, R¹²R¹³N-alquilo C₁₋₈ e hidroxil-alquilo C₁₋₈, o R⁷ y R⁸ se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO₂, y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R⁹ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

45 cada R¹⁰ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, ciclilo y ciclil-alquilo C₁₋₈, en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

cada R¹¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo y -NR¹²R¹³;

cada R¹² y cada R¹³ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

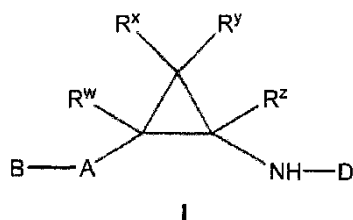
50 cada R¹⁴ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; y los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están en la configuración trans; o su sal o solvato;

con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

4. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula I



en donde:

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

B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

- 15 E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

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

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

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

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

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

- 30 cada R^1 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

cada R^2 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

- 35 cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-alquilenos C_{1-4}-NR^7R^8$, $-alquilenos C_{1-4}-NHOH$, $-alquilenos C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, $-alquilenos C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, $-alquilenos C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, $-alquilenos C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, $-alquilenos C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-alquilenos C_{1-4}-OH$ y $-alquilenos C_{1-4}-CONR^7R^8$;

- 40 cada R^4 y cada R^6 se seleccionan en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ;

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

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

cada R^9 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

cada R^{10} se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , ciclilo y ciclil-alquilo C_{1-8} , en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

cada R^{11} se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, alcoxi C_{1-8} , hidroxilo y $-NR^{12}R^{13}$;

- 15 cada R^{12} y cada R^{13} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_{1-8} ;

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

cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ; y

- 20 el compuesto es un estereoisómero ópticamente activo;

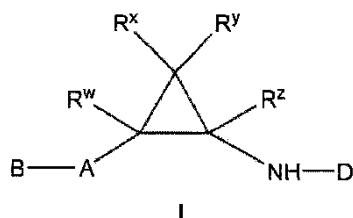
o su sal o solvato;

con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

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

- 25 5. Un compuesto de fórmula I



en donde:

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

- 30 B es hidrógeno, R^1 o $-L-E$;

E es fenilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

- 35 L es un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-N$ (alquilo C_{1-4})-, alqueno C_{1-4} o hetero-alqueno C_{1-4} ;

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

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

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

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

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

10 cada R^2 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

15 cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-alqueno C_{1-4}-NR^7R^8$, $-alqueno C_{1-4}-NHOH$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9COR^{10}$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9SO_2R^{10}$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9COOR^{10}$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9CONR^7R^8$, $-alqueno C_{1-4}-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-alqueno C_{1-4}.OH$ y $-alqueno C_{1-4}-CONR^7R^8$;

cada R^4 y cada R^6 se seleccionan en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ;

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

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

cada R^9 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

30 cada R^{10} se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , ciclilo y ciclil-alquilo C_{1-8} , en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

cada R^{11} se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, alcoxi C_{1-8} , hidroxilo y $-NR^{12}R^{13}$;

cada R^{12} y cada R^{13} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_{1-8} ;

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

cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ;

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable;

con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

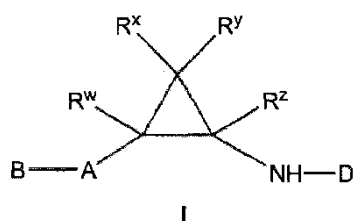
40 2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y

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

para uso como medicamento.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



en donde:

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

5 B es hidrógeno, R^1 o -L-E;

E es fenilo o heteroarilo en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y además en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

10 L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})-, alquileo C_{1-4} o hetero-alquileo C_{1-4} ;

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

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

(b) está unido a un grupo enlazador $-(C(R^3)_2)_p-$ que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del grupo cicloalquilo, en donde p es 1 o 2 y cada R^3 es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

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

25 cada R^1 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alquileo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

cada R^2 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alquileo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

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

cada R^4 y cada R^6 se seleccionan en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ;

35 cada R^5 se selecciona en forma independiente entre alquilo C_{1-8} , alquileo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-8} , ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C_{1-8} , acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

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

45 cada R^9 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

cada R¹⁰ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, ciclilo y ciclil-alquilo C₁₋₈, en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

cada R¹¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo y -NR¹²R¹³;

cada R¹² y cada R¹³ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₈;

- 5 cada R¹⁴ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea; y

cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄;

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable;

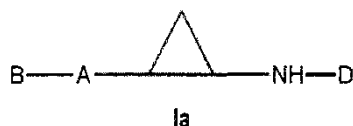
- 10 con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

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

2-((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol,

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 8. El compuesto para uso como medicamento según la reivindicación 5 o la composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula la



en donde:

A es fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo, dicho naftilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

- 20 B es hidrógeno, R¹ o -L-E;

E es fenilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un anillo monocíclico insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 9 a 10 miembros condensados en donde los anillos son aromáticos y en donde por lo menos un anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, y en donde además dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R²;

- 25 L es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, alqueno C₁₋₄ o hetero-alqueno C₁₋₄;

D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R³ y está además opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo opcionalmente:

- 30 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

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

cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

- 40 cada R² se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

cada R³ se selecciona en forma independiente entre -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NHOH, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂R¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹COOR¹⁰, -alquileo C₁₋₄-NR⁹CONR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -alquileo C₁₋₄-OH y -alquileo C₁₋₄-CONR⁷R⁸;

5 cada R⁴ y cada R⁶ se seleccionan en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈;

cada R⁵ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfínilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

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

cada R⁹ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada R¹⁰ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, ciclilo y ciclil-alquilo C₁₋₈, en donde dicho ciclilo o el resto ciclilo comprendido en dicho ciclil-alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

20 cada R¹¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, halo, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo y -NR¹²R¹³;

cada R¹² y cada R¹³ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₈; y

cada R¹⁴ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, amino, amido, hidroxilo, nitro, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfínilo, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, O-carboxi, C-carboxi, carbamato y urea;

25 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable;

con la salvedad que se excluyen los siguientes compuestos:

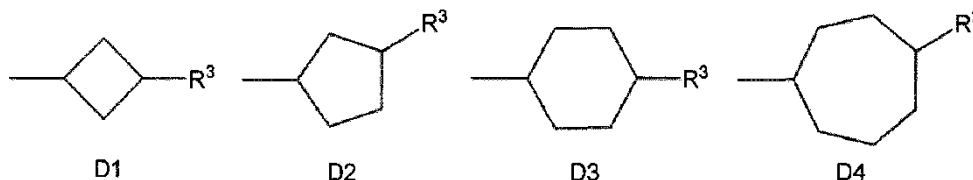
2-((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol, y

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

30 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 u 8, o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde:

(i) D se selecciona entre D1, D2, D3 y D4:



35 en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 están opcionalmente sustituidos con otro R³ y están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴; en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1 opcionalmente:

40 (a) está unido a un grupo enlazador -(C(R³)₂)_p- que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del anillo ciclobutilo, en donde p es 1 o 2 y cada R³ es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

(b) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros saturado que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo está unido al anillo ciclobutilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

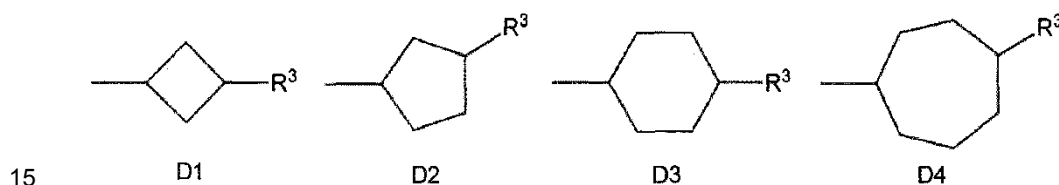
y en donde el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 opcionalmente:

5 (a) están condensados a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

(b) están unidos a un grupo enlazador -(C(R^a)₂)_p- que une cualquiera de dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4, en donde p es 1 o 2 y cada R^a es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

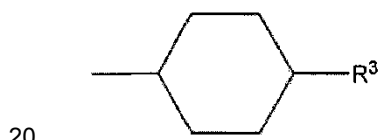
10 (c) están unidos a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros saturado que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une con el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 o el anillo cicloheptilo comprendido en D4 mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o

(ii) D se selecciona entre D1, D2, D3 y D4:



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴; o

(iii) D es



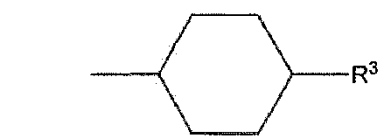
en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con otro R³ y está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D opcionalmente:

25 (a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

30 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une con el anillo ciclohexilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; o

(iv) D es



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

(a) está condensado a un fenilo o a un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho fenilo condensado o dicho anillo heterocíclico aromático condensado está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; o

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

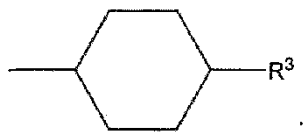
5 (c) está unido a un segundo anillo que es o bien un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O y S, en donde dicho segundo anillo se une al anillo ciclohexilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde dicho segundo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o

(v) D es



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

10 (vi) D es



o

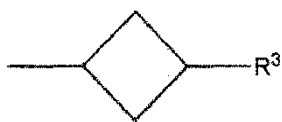
15 (vii) D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno o dos sustituyentes R^3 y está además opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , en donde se prefiere que dicho grupo cicloalquilo sea un grupo ciclohexilo; o

(viii) D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R^3 y está además opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , en donde se prefiere que dicho grupo cicloalquilo sea un grupo ciclohexilo; o

20 (ix) D es un grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R^3 , en donde se prefiere que dicho grupo cicloalquilo sea un grupo ciclohexilo; o

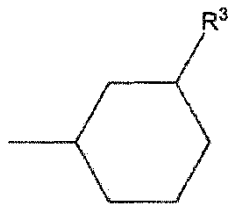
(x) el grupo cicloalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos C que forma parte de D es un grupo ciclohexilo; o

(xi) D es



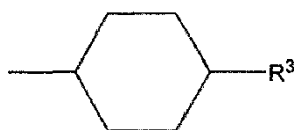
en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; o

25 (xii) D es



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

30 11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 u 8 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde D es



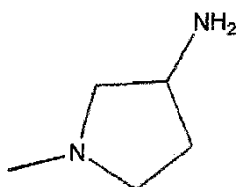
12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 10 u 11 o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8, 10 u 11 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde:

- 5 (i) cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NHOH$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9COR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9SO_2R^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9COOR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9CONR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9SO_2NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ OH$ y $-alquileo\ C_{1-4}\ -CONR^7R^8$; o
- 10 (ii) cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NHOH$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9COR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9SO_2R^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9COOR^{10}$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9CONR^7R^8$, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^9SO_2NR^7R^8$, y $-alquileo\ C_{1-4}\ -OH$; o
- (iii) cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$ y oxo; o
- 15 (iv) cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$ y oxo; o
- (v) cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^7R^8$ y $-alquileo\ C_{1-4}\ -OH$; o
- (vi) cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $-NR^7R^8$ y $-alquileo\ C_{1-4}\ -NR^7R^8$; o
- 20 (vii) cada R^3 se selecciona en forma independiente de $-NR^7R^8$.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 10 u 11, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8, 10 u 11 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde cada R^3 se selecciona en forma independiente de $-NR^7R^8$.

25 14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 13, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 13 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en donde:

- (i) R^7 y R^8 se seleccionan cada uno en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , H_2N -alquilo C_{1-8} e hidroxialquilo C_{1-8} ; o
- (ii) R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno; o
- 30 (iii) R^7 y R^8 se unen para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo más seleccionado entre N, O y S, en donde uno o más átomos C en dicho anillo heterocíclico opcionalmente se oxidan para formar grupos CO, en donde uno o más átomos S en dicho anillo heterocíclico, si están presentes, opcionalmente se oxidan para formar en forma independiente grupos SO o grupos SO_2 , y en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; o
- 35 (iv) $-NR^7R^8$ es un grupo de fórmula:



15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 13, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 13 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en donde R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.

40 16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 15, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 15 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en donde dicho compuesto comprende un grupo R^3 .

17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 16, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 16 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, en donde:
- 5 (i) A es fenilo o heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo o dicho heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; o
- (ii) A es fenilo, piridilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, en donde dicho fenilo, dicho piridilo, dicho tiofenilo, dicho pirrolilo, dicho furanilo o dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; o
- (iii) A es fenilo, piridilo, tiazolilo o tiofenilo, en donde dicho fenilo, dicho piridilo, dicho tiazolilo o dicho tiofenilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; o
- 10 (iv) A es fenilo, piridilo o tiazolilo, en donde dicho fenilo, dicho piridilo o dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; o
- (v) A es fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo, en donde dicho fenilo, dicho 3-piridilo o dicho 5-tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; o
- (vi) A es fenilo o 3-piridilo, en donde dicho fenilo o dicho 3-piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; o
- 15 (vii) A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹.
18. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 16, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 16 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹.
- 20 19. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 18, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 18 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18, en donde B es hidrógeno.
20. El compuesto según la reivindicación 19 o el compuesto para uso como medicamento según la reivindicación 19, o la composición farmacéutica según la reivindicación 19, en donde A está sustituido con 1 o 2 grupos R¹.
- 25 21. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 18, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 18, o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18, en donde: B es -L-E; L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, en donde dichos grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- se unen al anillo A a través del átomo N u O, respectivamente, y se unen al anillo E a través del grupo -CH₂- comprendido en dichos grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O-; y E es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más R².
- 30 22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 21, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 21 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21, en donde:
- (i) cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, ciclilo, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea; o
- 35 (ii) cada R¹ se selecciona en forma independiente entre alquilo C₁₋₈, amino, amido, hidroxilo, halo, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, ciano, sulfonamida, alcoxi C₁₋₈, acilo, carboxilo, carbamato y urea; o
- (iii) cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.
- 40 23. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 21, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 21 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21, en donde cada R¹ se selecciona en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.
- 45 24. El compuesto según la reivindicación 19 o 21, o el compuesto para uso como medicamento según la reivindicación 19 o 21 o la composición farmacéutica según la reivindicación 19 o 21, en donde A no está sustituido con cualquier R¹.
25. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 24, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 o 10 a 24 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 o 9 a 24, en donde cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, fluoro y alquilo C₁₋₄.

26. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 24, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 o 10 a 24 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 o 9 a 24, en donde cada R^w, R^x, R^y y R^z es hidrógeno.
27. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10 a 26, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 26 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 26, en donde los sustituyentes -A-B y -NH-D en el resto ciclopropilo están en configuración trans.
28. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, o el compuesto para uso como medicamento según la reivindicación 5 o 6 o la composición farmacéutica según la reivindicación 7 o 9, en donde dicho compuesto se selecciona entre:
- 10 N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 15 N1-((trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 20 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanol;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanocarboxamida;
 N-4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)acetamida;
 N-4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)metanosulfonamida;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
- 25 N1-((trans)-2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;
 N-4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida;
 N1-((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
- 30 N1-((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-metil-N4-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-metil-N4-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-N4-metilciclohexano-1,4-diamina;
- 35 N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclobutano-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina;

- N1-((*trans*)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diamina;
 N1-((*trans*)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 5 1-metil-N4-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 4-(aminometil)-N-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina;
 N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,3-diamina;
 N1-((*cis*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo;
 10 1-etil-3-(4-(((*trans*)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)urea;
 4-morfolino-N-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-(*o*-tolil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 15 N1-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 4-(2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)fenol;
 N1-(2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-(2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 20 N1-(2-metil-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (R)-1-(4-(((*trans*)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
 (Cis)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (Trans)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (Cis)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 (Trans)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 25 N1-((*trans*)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 N1-((*trans*)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina;
 30 3-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiofen-2-il)fenol;
 3-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenol;
 3-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-5-metoxibenzonitrilo;
 5-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-2-metilfenol;
 N-(4'-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida;
 35 N-(3-(5-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-cianobencenosulfonamida;
 N-(4'-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-cianobencenosulfonamida;
 6-amino-N-(4'-(((*trans*)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridina-3-sulfonamida;

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

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

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

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

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

5 sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

29. El compuesto según la reivindicación 1, el compuesto para uso como medicamento según la reivindicación 5 o la composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es N1-((*trans*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina, su estereoisómero ópticamente activo o su sal o solvato.

10 30. El compuesto según la reivindicación 1, el compuesto para uso como medicamento según la reivindicación 5 o la composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina, o su sal o solvato.

31. El compuesto según la reivindicación 1, el compuesto para uso como medicamento según la reivindicación 5 o la composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es dihidrocloruro de (*trans*)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina.

15 32. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 10 a 29, o el compuesto para uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 8 o 10 a 29 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 29, en donde dicho compuesto es un estereoisómero ópticamente activo.

20 33. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8, 10 a 30 o 32 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable o un compuesto definido en la reivindicación 31 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 32 para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

34. El compuesto para uso según la reivindicación 33 o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 33, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de la sangre, leucemia, linfoma y mieloma.

25 35. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8, 10 a 30 o 32 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable o un compuesto definido en la reivindicación 31 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 32 para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurológica.

30 36. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8, 10 a 30 o 32 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable o un compuesto definido en la reivindicación 31 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 32 para uso en el tratamiento o la prevención de una infección vírica o para uso en el tratamiento o la prevención de reactivación vírica después de la latencia.