

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 221**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/4985** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 241/26** (2006.01)  
**C07D 241/44** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4995** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2013 PCT/US2013/048789**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14005129**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2013 E 13735554 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2867221**

54 Título: **Cianoguanidinas y su uso como agentes antivirales**

30 Prioridad:

**28.06.2012 US 201261665797 P**

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

**20.06.2018**

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)  
1 North Waukegan Road  
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**GOMTSIAN, ARTOUR;  
DEKHTYAR, TATYANA;  
FRANK, KRISTINE E.;  
FRIEDMAN, MICHAEL M.;  
JOSEPHSOHN, NATHAN;  
MOLLA, M-AKHTERUZZ;  
VASUDEVAN, ANIL;  
NG, TERESA y  
CHAFEEV, MIKHAIL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 673 221 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

Cianoguanidinas y su uso como agentes antivirales

## CAMPO TÉCNICO

5 La presente divulgación se refiere a: (a) compuestos y sales de los mismos que, entre otras cosas, son útiles para inhibir infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) y/o replicación; (b) productos intermedios útiles para la preparación de tales compuestos y sales; (c) composiciones que comprenden tales compuestos y sales; (d) métodos de preparación de tales productos intermedios, compuestos, sales y composiciones; y (f) kits que comprenden tales compuestos, sales y composiciones.

## ANTECEDENTES

10 El virus respiratorio sincitial (VRS) es un neumovirus en la familia *Paramyxoviridae*. Es un virus de ARN con envoltura, no segmentado, de cadena negativa. Su genoma de 15,2 kb ha sido completamente secuenciado y contiene 10 ARNm que codifican 11 proteínas distintas. El VRS tiene tres proteínas de la superficie transmembranarias (F, G, SH) esenciales para la unión y entrada, dos proteínas no estructurales (NS1, NS2), una proteína de matriz (M), una proteína de nucleocápside (N) que encapsida el genoma de ARN viral, una fosfoproteína (P) y una ARN polimerasa (L). Además, el ARNm de M2 de VRS codifica tanto las proteínas M2-1 como M2-2.

15 El VRS es una causa frecuente de infección grave de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños jóvenes. La mayoría de los lactantes y niños infectados solo padecen síntomas leves, pero el 25 - 40 % de ellos desarrollan signos de las vías respiratorias inferiores indicativos de una bronquiolitis viral o neumonía. La infección grave por VRS de las vías respiratorias inferiores puede conducir a consecuencias de diferente gravedad, que oscilan de riesgo elevado de desarrollar asma infantil a muerte. Tras la infección por el VRS, la inmunidad es incompleta y pueden producirse reinfecciones durante toda la vida. Se estima que el VRS produce aproximadamente 60 millones de infecciones y 160.000 muertes en el mundo cada año. La infección por VRS produce hasta 125.000 hospitalizaciones de lactantes anualmente en los Estados Unidos, que es equivalente a aproximadamente el 0,1-0,2 % de ingresos hospitalarios de lactantes de este grupo de edad. Los lactantes más en riesgo de enfermedad por VRS grave son aquellos nacidos prematuramente, y aquellos con displasia bronquiopulmonar, enfermedad cardíaca congénita o inmunodeficiencia. Las tasas de ingresos hospitalarios con estas afecciones oscilan entre el 5 % y el 30 %. La tasa de mortalidad entre niños ingresados en el hospital es aproximadamente del 3 % para aquellos con enfermedades de corazón y pulmón y hasta el 1 % para aquellos sin estos factores de riesgo. La infección por VRS también es una causa significativa de morbilidad en los ancianos y poblaciones inmunodeprimidas. En los ancianos hospitalizados, la mortalidad puede ser de hasta el 10-20 %, y en los pacientes gravemente inmunodeprimidos con neumonía por VRS, la tasa es aproximadamente del 50 %.

20 La epidemia por VRS se produce cada invierno en los climas templados. Actualmente hay dos grupos conocidos (también denominados subgrupos) de VRS: A y B. Ambos grupos A y B pueden co-circular dentro de una epidemia, pero su proporción relativa puede variar de año en año. El grupo epidémico predominante también puede cambiar en diferentes años, teniendo el grupo A una incidencia algo más alta de ser el grupo predominante. La homología de secuencias entre los dos grupos varía en las diferentes proteínas virales. Por ejemplo, las proteínas F y N están altamente conservadas con el 91 % y 96 % de identidad de aminoácidos entre los dos grupos, respectivamente. La secuencia de la proteína G, por otra parte, es significativamente diferente entre los dos grupos, siendo la identidad de aminoácidos de solo el 53 %. Hay datos discordantes referentes a las diferencias de virulencia entre los dos grupos de VRS. Algunos estudios no encontraron diferencia en la gravedad clínica de la enfermedad producida por los dos grupos, mientras que otros informaron que pareció que el grupo A se asociaba a enfermedad más grave.

25 Actualmente, no hay vacuna clínicamente autorizada o terapia antiviral eficaz para el tratamiento de VRS. Hasta la fecha han fracasado los intentos por desarrollar una vacuna para el VRS segura y eficaz debido a problemas asociados a sujetos de alto riesgo (incluyendo lactantes, los ancianos y los inmunodeprimidos) que normalmente tienen baja tolerancia a los efectos secundarios de una vacuna y que tienden a generar respuestas inmunitarias reducidas debido a sus sistemas inmunitarios más débiles.

30 Se ha usado ribavirina para tratar infección por VRS, pero requiere una administración de aerosol prolongada, y hay dudas en cuanto a su seguridad y su eficacia en el tratamiento de infección por VRS. Además, la ribavirina está asociada a efectos secundarios no deseables tales como anemia, fatiga, irritabilidad, erupción cutánea, falta de ventilación nasal, sinusitis, tos e incluso defecto congénitos.

El documento WO2008005368 desvela N-arilaminocarbonil-N'-heteroaril-piperazinas.

El documento WO02004002983 desvela N-fenilaminocarbonil-N'-piridil-piperazinas.

El documento WO2009021169 desvela N-fenilaminocarbonil-N'-(pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-piperazinas.

El documento EP1067123 desvela N-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-N'-(bencilaminocarbonil)-piperazinas.

El documento EP1418175 desvela inhibidores de VRS basados en 2-amino-bencimidazoles.

D. Zhou et al., "Synthesis, Potency, and in Vivo Evaluation of 2-Piperazine-1-ylquinoline Analogues as Dual Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin 5HT1A Receptor Antagonist", *Journal Of Medicinal Chemistry*, Vol 52, páginas 4955-4959, desvela piperazina N-sustituida con quinolin-2-ilo.

5 W.C. Lumma Jr. et al., "Piperazinyloquinolinas con actividad central serotoninérgica", *Journal Of Medicinal Chemistry*, vol. 24, no. 1, páginas 93 - 101, desvela quinoxalina sustituida en la posición 2 por piperazinilo y en otras posiciones en la quinoxalina por grupos tales como halógeno, metilo, metoxi, CN o NH<sub>2</sub>.

10 H. C. Shen et al., "Discovery of orally bioavailable and novel urea agonists of the high affinity niacin receptor GPR109A", *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, vol. 17, páginas 6723 - 6728, desvela quinoxalina sustituida en la posición 2 por piperazina y en la posición 6 por metoxi.

M. A. Patane et al., "4-Amino-2-[4-[1-(benzyloxycarbonyl)-2(S)-[[1,1-dimethylethyl]amino]carbonyl]-piperazinyl]-6,7-dimethoxyquinazoline (L-765,314): A Potent and Selective alpha-1b Adrenergic Receptor Antagonist", *Journal Of Medicinal Chemistry*, vol. 41, no. 8, páginas 1205 - 1208, desvela piperazina sustituida en la posición 2 por t-butilcarboxamida, y en la posición 4 por 4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-ilo.

15 S.F. Campbell et al., "2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquinazolines. 1,2-[4-(1,4-Benzodioxan-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl] Derivatives as alpha-1 Adrenoceptor Antagonists and Antihypertensive Agent", *Journal Of Medicinal Chemistry*, vol. 30, no. 1, páginas 49 - 57, desvela N-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazina.

20 J. M. Gerdes et al., "Serotonin Transporter Inhibitors: Synthesis and Binding Potency of 2'-Methyl- and 3'-Methyl-6-nitroquipazine", *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, vol. 10, páginas 2643 - 2646, desvela N-(quinolin-2-il)-piperazina en la que la quinolona está sustituida en la posición 6 por NO<sub>2</sub> y opcionalmente en la posición 5 por yodo, o sustituida en las posiciones 2 o 3 de la piperazina por metilo.

A. Cappelli et al., "Structure-affinity relationship studies on arylpiperazine derivatives related to quipazine as serotonin transporter ligands. Molecular basis of the selectivity SERT/5HT3 receptor", *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, vol. 13, páginas 3455 - 3460, desvela N-(quinolin-2-il)-piperazina.

25 W.H. Bunnelle et al., "Structure-Activity Studies and Analgesic Efficacy of N-(3-Pyridinyl)-Bridged Bicyclic Diamines, Exceptionally Potent Agonists of Nicotinic Acetylcholine Receptors", *Journal Of Medicinal Chemistry*, vol. 50, páginas 3627 - 3644, desvela N-piridin-3-il-piperazinas.

30 B. A. Harrison ET. AL., "Novel Class of LIM-Kinase 2 Inhibitors for the Treatment of Ocular Hypertension and Associated Glaucoma", *Journal Of Medicinal Chemistry*, vol. 52, páginas 6515 - 6518, desvela N-(5-metil-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N'-(fenilaminocarbonil)-piperazina.

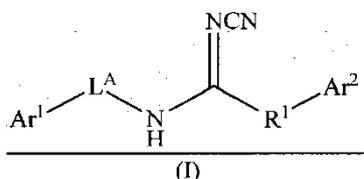
D. Wobig, "Reaktionen von Cyanimidodithiocarbonaten und Cyanthioharnstoffen mit gamma-Bromocrotonsäurederivaten", *Liebigs Annalen der Chemie*, vol. 1978, N.º 7, páginas 1118 - 1122, desvela la sal de sodio de N-fenil-cianimidotiocarbonato.

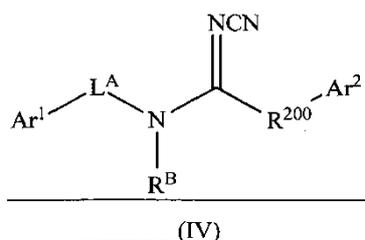
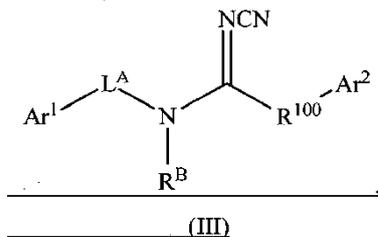
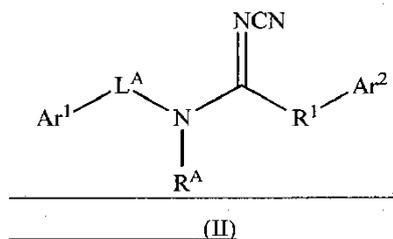
35 Palivizumab/Synagis® es un anticuerpo monoclonal murino humanizado dirigido contra la proteína F de VRS que se ha usado como inmunoprofilaxis pasiva para prevenir la diseminación del virus a las vías respiratorias inferiores. Aunque palivizumab se ha usado satisfactoriamente para reducir la frecuencia de hospitalizaciones por infección por VRS en poblaciones de alto riesgo, el anticuerpo solo ha sido autorizado para uso profiláctico en lactantes que están en riesgo de desarrollar síntomas graves de infección por VRS, tales como aquellos nacidos prematuramente, y/o con enfermedad cardíaca o pulmonar congénita.

40 Por tanto, existe una necesidad significativa de compuestos para la prevención y el tratamiento de VRS y de terapias que prolongan el tratamiento seguro y eficaz para adultos y niños en riesgo con infecciones agudas por VRS.

#### SUMARIO

45 Según una primera realización, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en prevenir y/o tratar infección por VRS, o en prevenir y/o inhibir la replicación de un virus de ácido ribonucleico (ARN), teniendo el compuesto la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

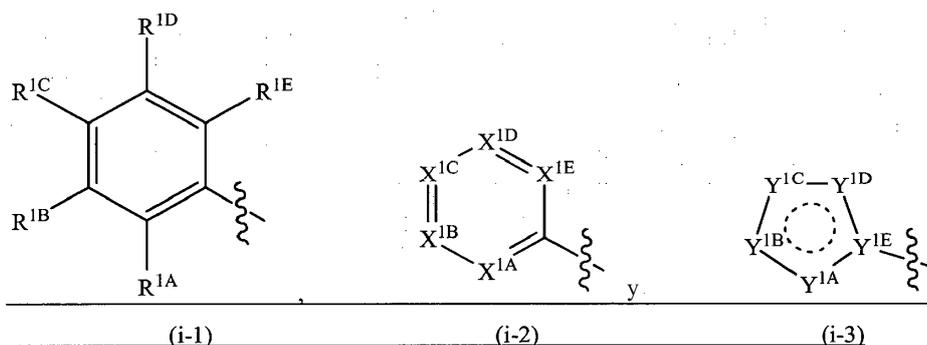




o

5 en las que:

Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



10 en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino, alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno, y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo, y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquilo; y tioalquilo;

15 R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocíclico, haloalcoxi y haloalquilo; o

$R^{1B}$  y  $R^{1C}$ , o  $R^{1C}$  y  $R^{1D}$ , o  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-:

$X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1Bx}$ ,  $CR^{1Cx}$ ,  $CR^{1Dx}$  y  $CR^{1Ex}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

5  $R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno, y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo, y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

15  $R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi; amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

$Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$  respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

$Y^{1E}$  es N o C;

20 en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

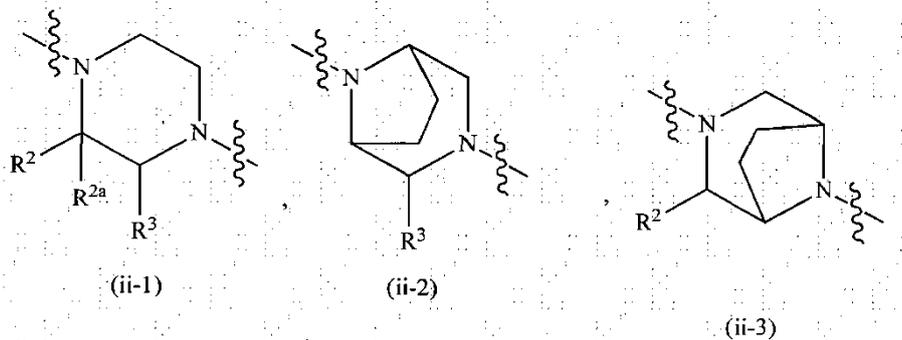
25  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

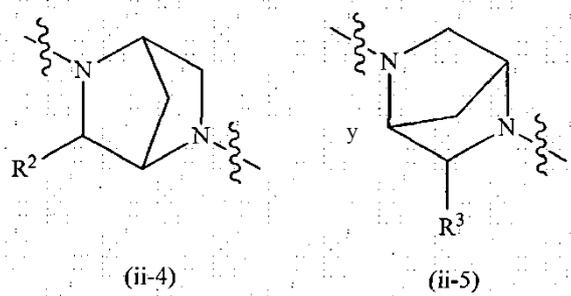
30 L<sup>A</sup> es enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

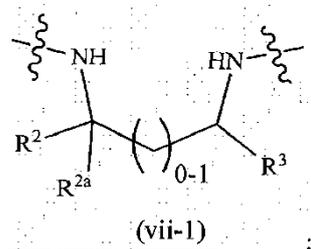
R<sup>B</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:

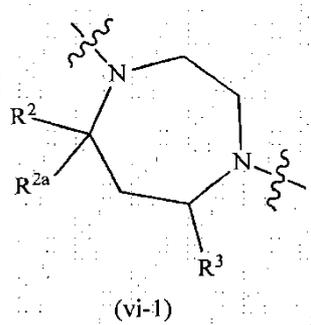




R<sup>100</sup> es (vii-1):



5 R<sup>200</sup> es (vi-1):



en las que R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquinilo, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; en las que

10 cuando ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están presentes, uno o ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno; o

R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

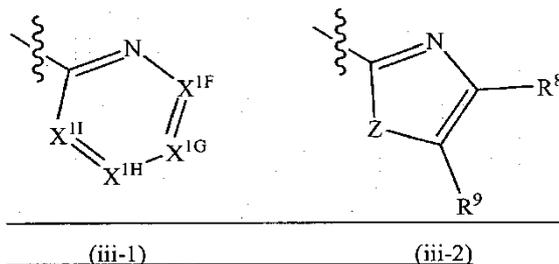
15 G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -LC<sup>c</sup>N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>);

L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en las que L<sup>c</sup> en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

20 R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



$X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

5  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

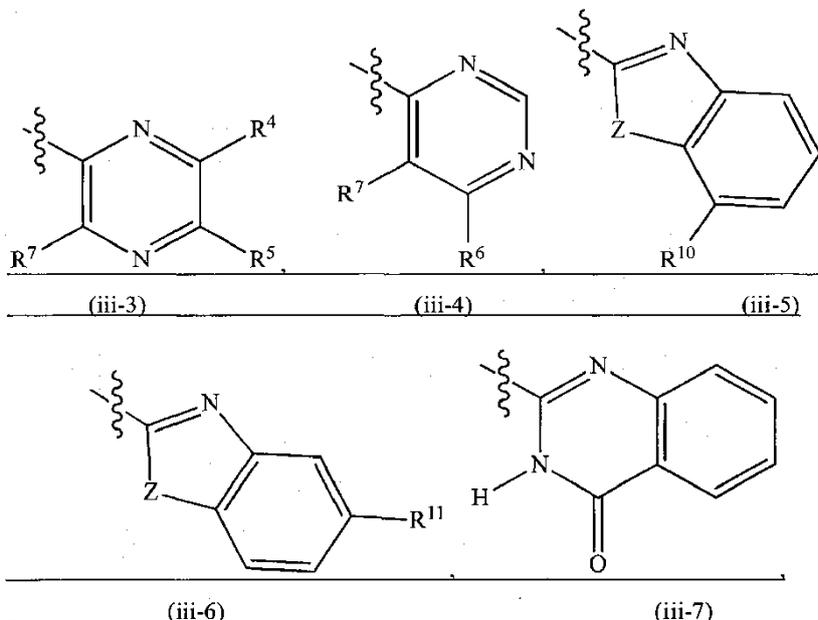
10  $R^4$  y  $R^5$ ;  $R^5$  y  $R^6$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ;

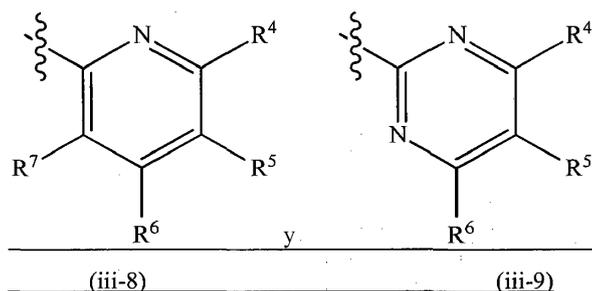
en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y  $NR^e$ ; y

$R^8$  y  $R^9$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

15  $R^8$  y  $R^9$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ .

20 Según un primer aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal de fórmula (I) para el uso de dicha primera realización, en la que  $Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:





en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

R<sup>4</sup> es heterociclilo y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o

- 5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

- 10 en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 15 en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

- 20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno,

Según un segundo aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal de fórmula (I) para el uso de dicha primera realización, en la que

R<sup>1A</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi; y

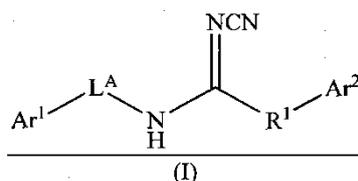
R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo.

- 25 Según un tercer aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal de fórmula (1) para el uso de dicha primera realización, en la que

R<sup>1AX</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

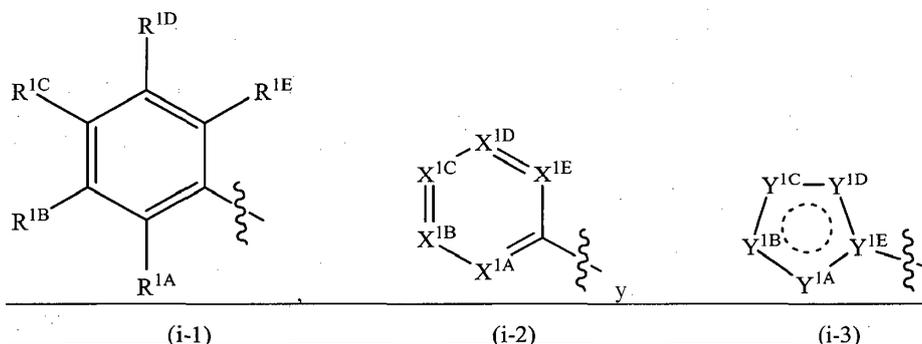
uno de X<sup>1B</sup> y X<sup>1D</sup> es N, y el otro es CR<sup>1BX</sup> o CR<sup>1DX</sup>, respectivamente, en la que R<sup>1BX</sup> y R<sup>1DX</sup> son hidrógeno; y R<sup>1CX</sup> y R<sup>1EX</sup> son cada uno hidrógeno.

- 30 Según un cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto para el uso de dicha primera realización, teniendo el compuesto la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que:

Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



5 en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo;

15 X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que

20 R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

25 R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> son cada uno hidrógeno;

Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S;

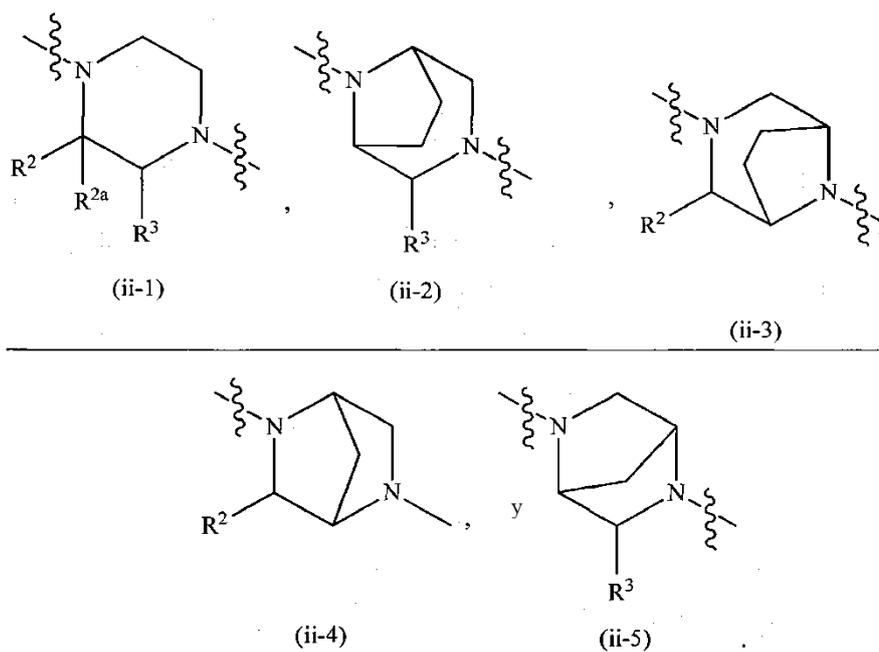
Y<sup>1E</sup> es N o C:

30 en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

35 R<sup>1AY</sup>, R<sup>1BY</sup>, R<sup>1CY</sup> y R<sup>1DY</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

40 L<sup>A</sup> es enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



en las que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueniilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquiniilo, oxoalquilo, hidroxialquilo; alcoxialquilo, aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil- en las que

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

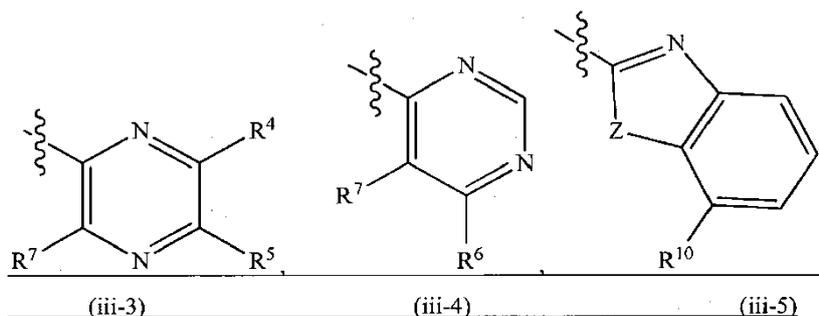
$G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

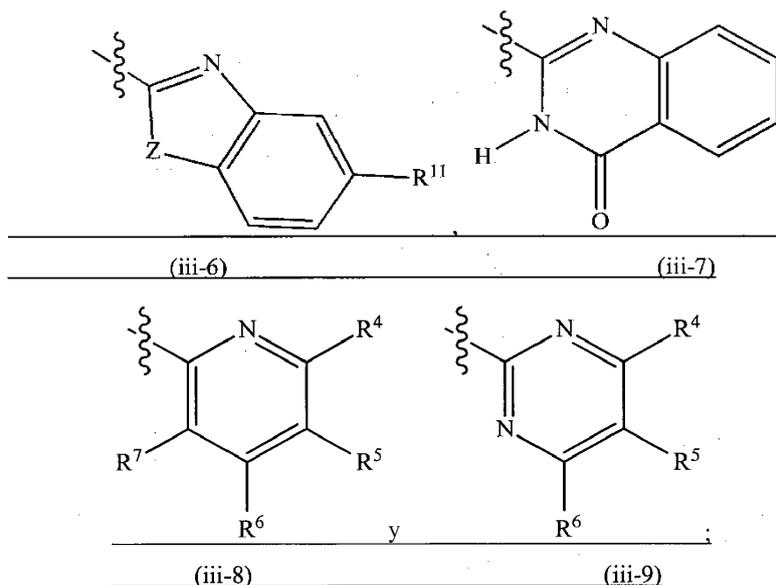
$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alquilenilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:





en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

5 R<sup>4</sup> es heterociclilo y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno:

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

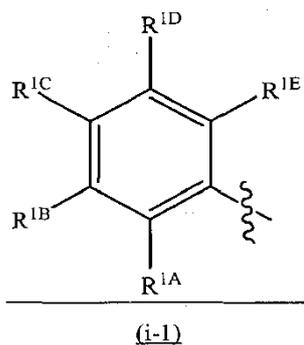
15 en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

Según un primer aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que Ar<sup>1</sup> es (i-1):

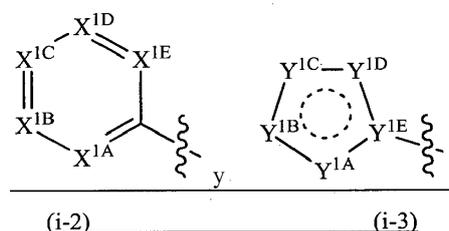


(i-1)

en la que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo, que consiste en hidrógeno, alquil e hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo; y

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo.

Según un segundo aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que Ar<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en las que, X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que

R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

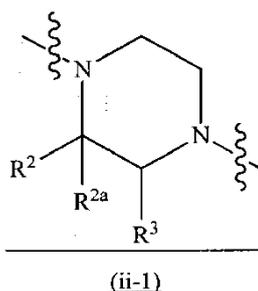
Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S;

Y<sup>1E</sup> es N o C;

en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo; y

R<sup>1AY</sup>, R<sup>1BY</sup>, R<sup>1CY</sup> y R<sup>1DY</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo.

Según un tercer aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que R<sup>1</sup> es (ii-1),



en la que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; alquino; oxoalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; tioalquilo; y  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^3$  alquil-; o

5  $R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

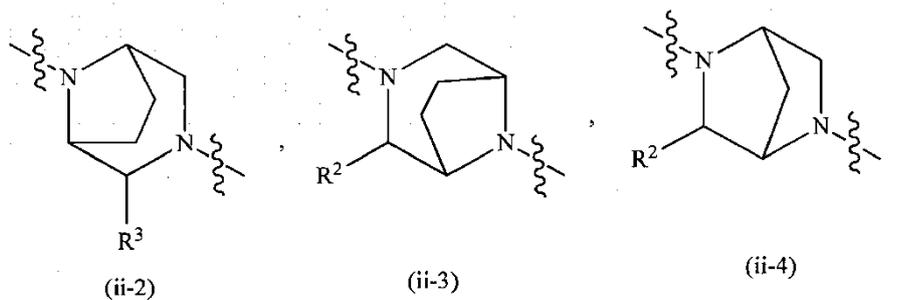
10  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_1-C_6$ , en la que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

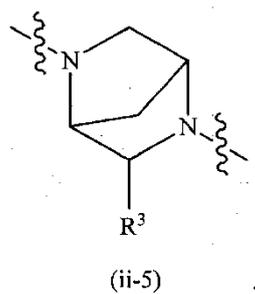
15  $R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ; y

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógenos, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ .

20 Según un cuarto aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en



y



25 en las que  $R^2$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; alquino; oxoalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; tioalquilo; y  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^3$  alquil-;

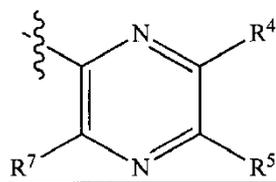
5  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alquileo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

10  $R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ; y

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ .

15 Según un quinto aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que  $Ar^2$  es



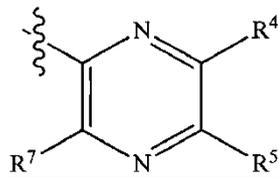
(iii-3)

en la que  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^7$  es ciano; o

$R^4$  y  $R^7$  son hidrógeno y  $R^5$  es  $-CO_2CH_3$ ; o

$R^4$  es heterociclilo y  $R^5$  y  $R^7$  son hidrógeno.

20 Según un sexto aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que



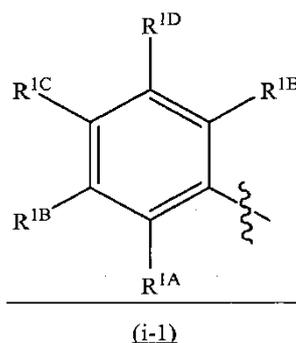
(iii-3)

25 en la que  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o haloalquilo  $C_1-C_6$ ; y  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

Según un séptimo aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que para (iii-4),  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado.

30 Según un octavo aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que

$Ar^1$  es (i-1):

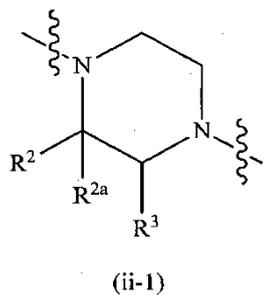


5 en la que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1'</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1'</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquil e hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-  
10 (alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo;

L<sup>A</sup> es enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>1</sup> es



15 en la que

R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo; alquinilo, oxoalquilo, hidroxialquilo; alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>2</sup>alquil-; o

R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

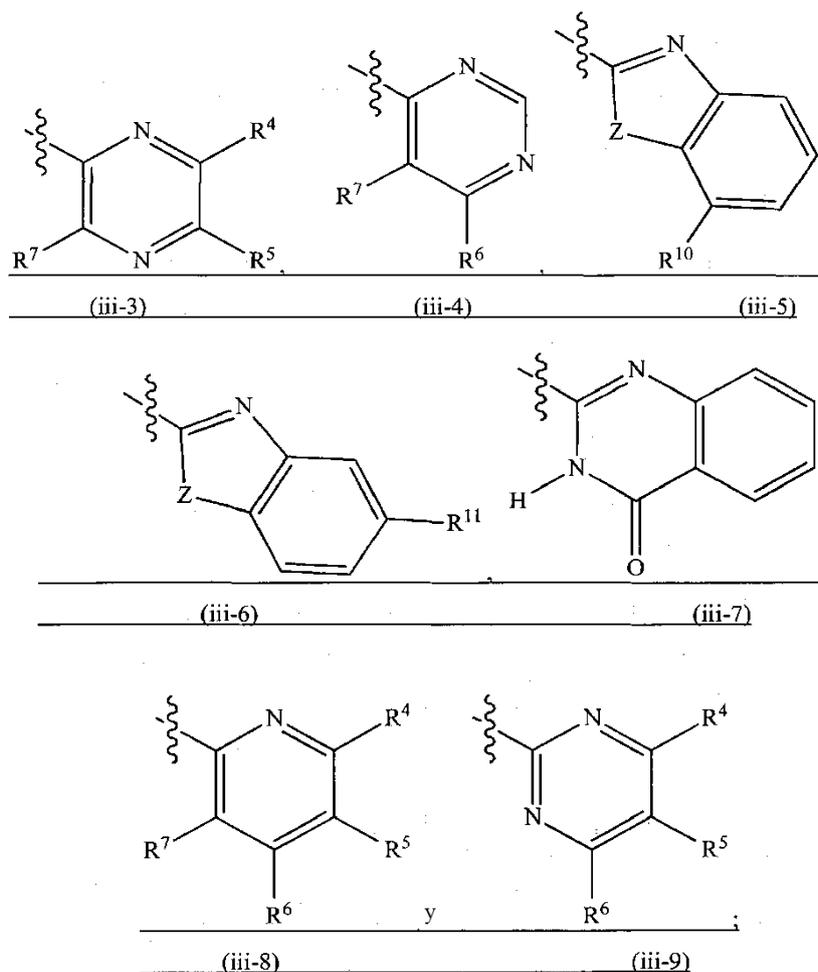
20 G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>);

25 L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en la que L<sup>c</sup> en cada aparición, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

30 R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



en las que para (iii-3),  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^7$  es ciano; o

5  $R^4$  y  $R^7$  son hidrógeno y  $R^5$  es  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ; o

$R^4$  es heterociclilo y  $R^5$  y  $R^7$  son hidrógeno; o

$R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halógeno o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; y  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

10 en las que para (iii-4),  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado:

en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y  $\text{NCH}_3$ ;

$R^{10}$  es hidrógeno o halógeno;

$R^{11}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

15 en las que para (iii-8),  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halógeno o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

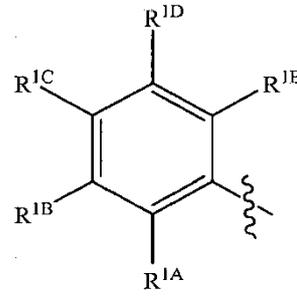
$R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; y

20 en las que para (iii-9),  $R^4$  es hidrógeno o cicloalquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; o

$R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y  $R^6$  es hidrógeno.

Según un aspecto más preferido de dicho octavo aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho octavo aspecto preferido de dicho cuarto aspecto de dicha primera realización, en la que

Ar<sup>1</sup> es (i-1):



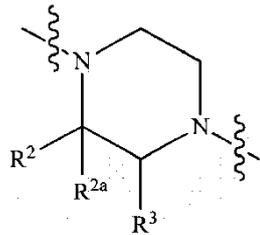
(i-1)

5

en la que R<sup>1A</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo;

R<sup>1</sup> es



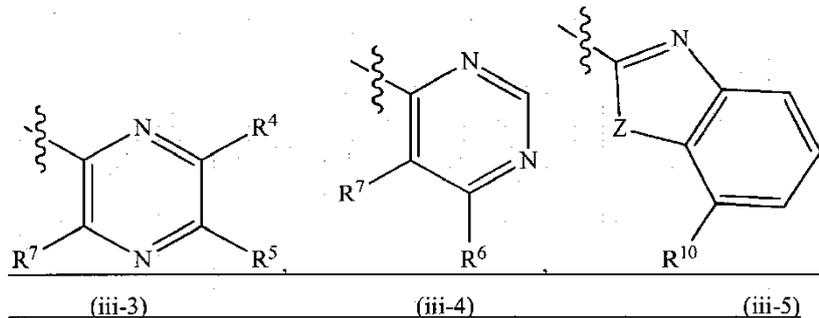
(ii-1)

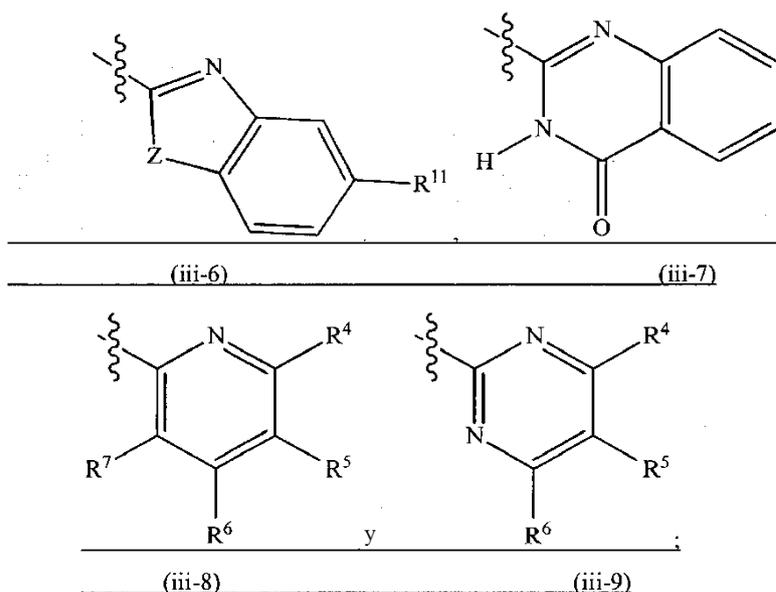
10

en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:





- en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o
- R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o
- 5 R<sup>4</sup> es heterociclilo y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 10 en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;
- en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;
- R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno;
- R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 15 en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y
- en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- 20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

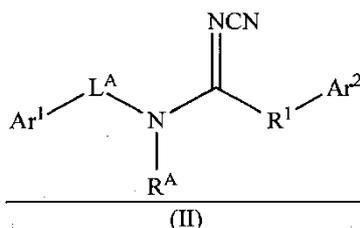
Según un quinto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicha primera realización, en la que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

- N*-ciano-4-(3-cianopirazin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- 25 5-[4-*N*-(2-clorofenil)-*N*-cianocarbamidoil]-3-isopropilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
- N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- 4-(1,3-benzoxazol-2-il)-*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- 4-(7-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- 4-(1,3-benzotiazol-2-il)-*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

- N*'-ciano-2-isopropil-4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-carboximidamida;  
4-(1*H*-bencimidazol-2-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
5 *N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboximidamida;  
(2*R*)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
(2*S*)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(4-clorofenil)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
10 *N*-ciano-2-isopropil-*N*-(4-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metoxifenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(2-clorofenil)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-*N*-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
15 *N*'-ciano-*N*-(2-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(3-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboximidamida;  
20 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-isopropilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[2-trifluorometoxi]fenil]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(3-clorofenil)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
25 *N*'-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-4-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(2-fluoro-6-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilbencil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
30 *N*-(3-*terc*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)ninerazina-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isobutil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isobutil-*N*-(3-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(2-fluorofenil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(3-fluorofenil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
35 *N*-(2-clorofenil)-*N*'-ciano-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-metil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(2-metilfenil)-8-(quinoxalin-2-il)-5,8-diazaespiro[3.5]nonano-5-carboximidamida;

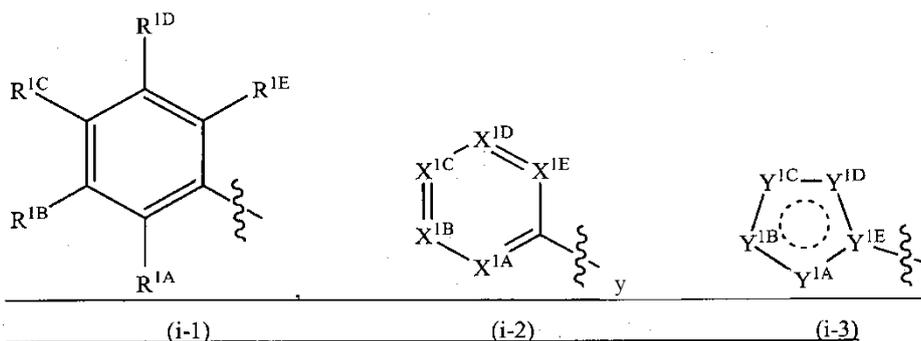
- N*'-ciano-2-etil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-*N*-(2-metilfenil)-7-(quinoxalin-2-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboximidamida;
- 2-*terc*-butil-*N*'-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- 2-*sec*-butil-*N*'-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- 5 *N*'-ciano-2-ciclohexil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-(ciclohexilmetil)-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-4-(6,7-dimetilquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-4-(6,7-difluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(3-metilquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- 10 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- 4-(7-cloroquinoxalin-2-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(7-metilquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4[6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;
- 15 *N*'-ciano-4-(6,7-dicloroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[8-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-4-(7-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- 20 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[6-(morfolin-4-il)pirazin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-4-[4-(ciclohexilamino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il]-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(1,8-naftiridin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- (2*S*)-*N*'-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- 25 *N*'-ciano-2-isopropil-4-(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-4-(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-3-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida-1-(2*S*)-*N*-clorofenil)-*N*'-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboximidamida;
- N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(4-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;
- 30 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida; y
- N*'-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida.

Según un sexto aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto para el uso de dicha primera realización, teniendo el compuesto la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que:

Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



5

en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N* dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

10

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o

15

R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-;

20

X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que

25

R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno: amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

30

R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

35

Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S;

Y<sup>1E</sup> es N o C;

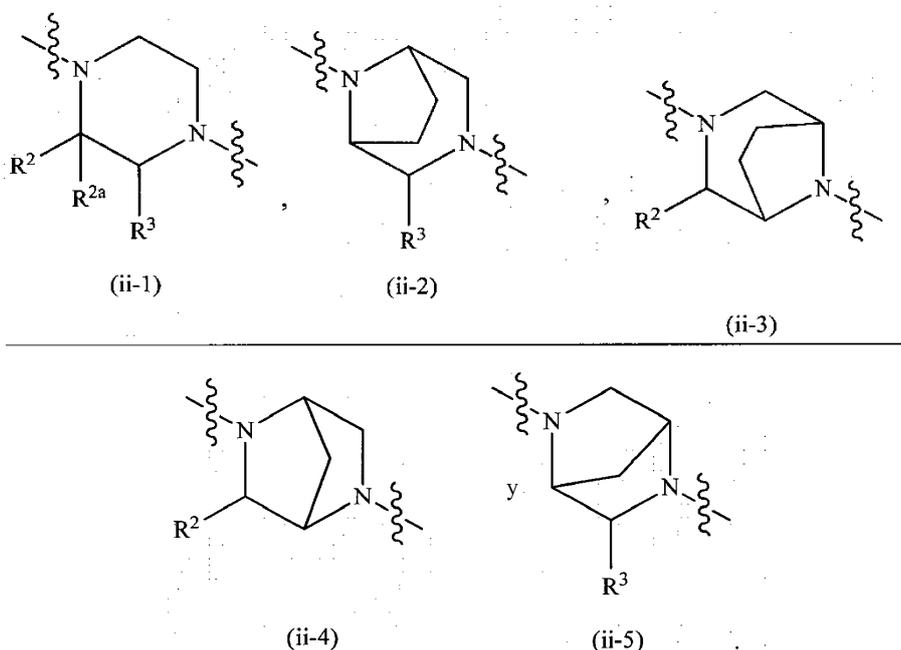
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

5  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^{1'}$  o  $-L^1-S(O)_2R^{1'}$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^{1'}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^{2'}$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^{2'}$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo, *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

10  $L^A$  es un enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno o alquilo;

$R^A$  es alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$  o halo $C_1-C_6$ ;

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en:



15 en las que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en las que

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_1-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

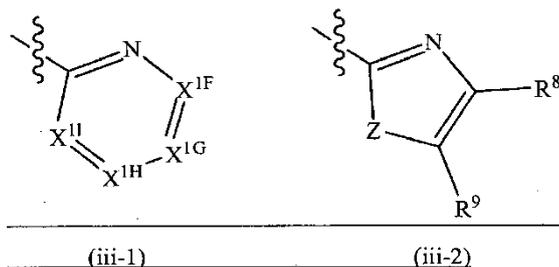
20  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

25  $L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

30  $R^e$  en cada aparición está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



$X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

5  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

10  $R^4$  y  $R^5$ ;  $R^5$  y  $R^6$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ;

en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y  $NR^e$ ; y

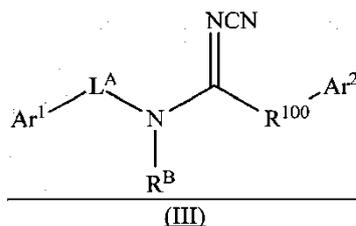
15  $R^8$  y  $R^9$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

15  $R^8$  y  $R^9$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ .

20 Según un séptimo aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicha primera realización, en la que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

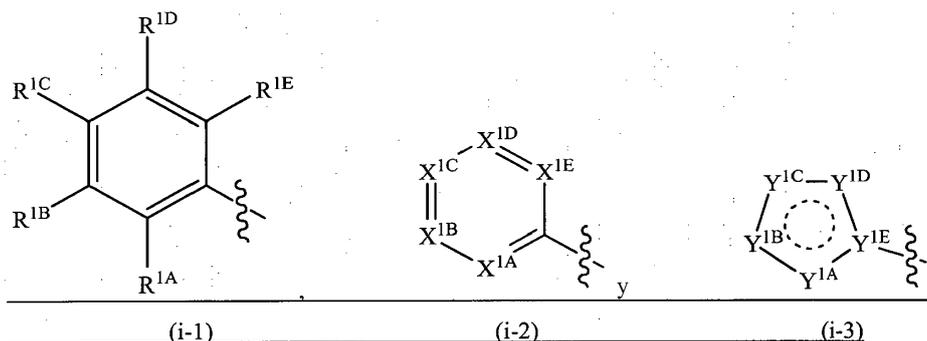
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-metil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida.

Según un octavo aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto para el uso de dicha primera realización, teniendo el compuesto la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



25 en la que:

$Ar^1$  es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



5 en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo, haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

10 R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o

R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-;

15 X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que

20 R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

25 R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

30 Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1PY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S;

Y<sup>1E</sup> es N o C;

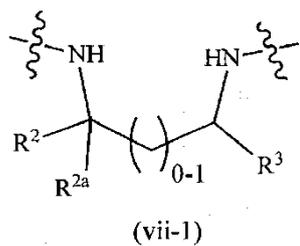
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

35 R<sup>1AY</sup>, R<sup>1BY</sup>, R<sup>1CY</sup> y R<sup>1DY</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo, haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

40 L<sup>A</sup> es un enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sup>B</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>100</sup> es (vii-1):



45

en las que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en las que

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

5  $R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

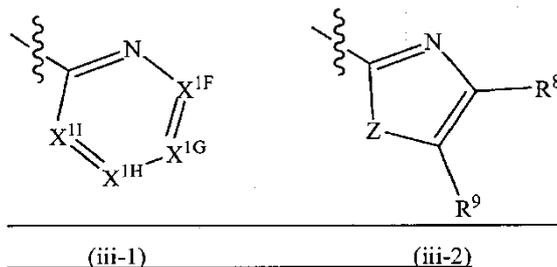
$G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_1-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



20  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

$R^4$  y  $R^5$ ;  $R^5$  y  $R^6$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ;

30 en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y  $NR^e$ ; y

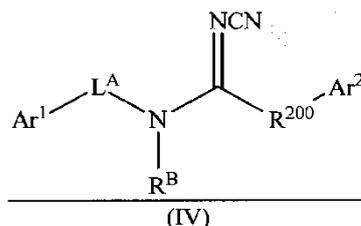
$R^8$  y  $R^9$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

$R^8$  y  $R^9$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ .

Según un aspecto preferido de dicho octavo aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho octavo aspecto de dicha primera realización, en la que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

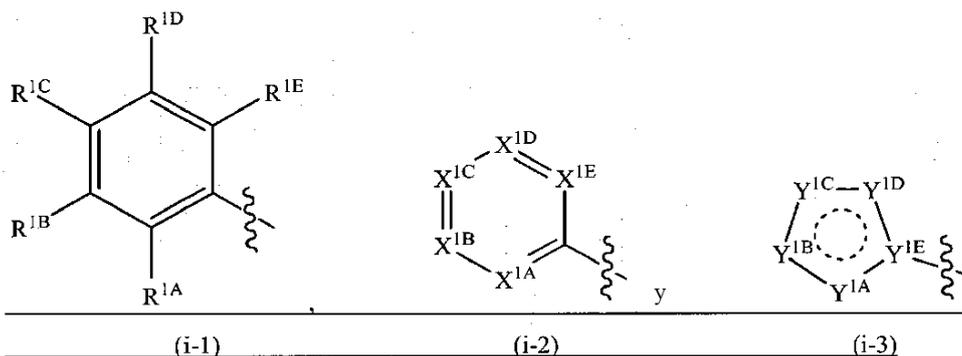
2-ciano-1-(2-metilfenil)-3-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)butan-2-il]guanidina.

Según un noveno aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto para el uso de dicha primera realización, teniendo el compuesto la fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que:

Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi, oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo, o

R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-;

X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que

R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup> respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S;

Y<sup>1E</sup> es N o C;

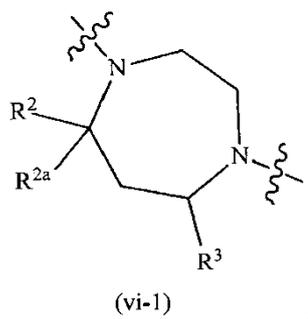
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

5  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxi alquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^{1'}$  o  $-L^1-S(O)_2R^{1'}$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^{1'}$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^{2'}$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^{2'}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^6$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

10  $L^A$  es un enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno o alquilo;

$R^B$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$R^{200}$  es (vi-1):



15 en la que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi alquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en la que

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^3$  es hidrógeno;

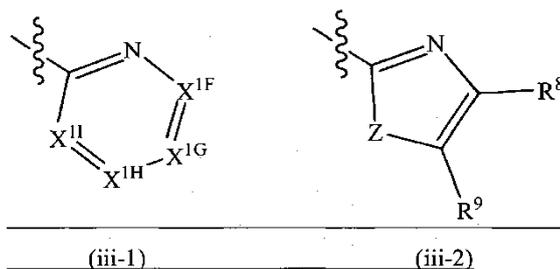
20  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

25  $L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

30  $R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



$X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

$R^4$  y  $R^5$ ;  $R^5$  y  $R^6$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ;

en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y  $NR^e$ ; y

$R^8$  y  $R^9$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

$R^8$  y  $R^9$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ .

Según un aspecto preferido del noveno aspecto de dicha primera realización, la presente invención se refiere al compuesto o sal para el uso de dicho noveno aspecto de dicha primera realización, en la que el compuesto es

*N*'-ciano-7-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboximidamida.

Según una segunda realización, la presente invención se refiere a un compuesto de uno cualquiera de los aspectos 3, 5, 7, 8 y 9 anteriormente mencionados, aspectos 4 y 5 preferidos de dicho cuarto aspecto, dicho aspecto preferido de dicho octavo aspecto y dicho aspecto preferido del noveno aspecto, de dicha primera realización.

Según una tercera realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según uno cualquiera de los aspectos 3, 5, 7, 8 y 9 anteriormente mencionados, aspectos 4 y 5 preferidos de dicho cuarto aspecto, dicho aspecto preferido de dicho octavo aspecto y dicho aspecto preferido del noveno aspecto, de dicha primera realización; uno o más excipientes; y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Según una cuarta realización, la presente invención se refiere a un compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según dicha primera realización, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en prevenir y/o tratar infección por VRS.

Según una quinta realización, la presente invención se refiere a un compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según dicha primera realización, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en prevenir y/o inhibir la replicación de un virus de ácido ribonucleico (ARN).

Según un primer aspecto de la cuarta o quinta realización, la presente invención se refiere a un compuesto para el uso de la cuarta o quinta realización, en el que la infección por VRS es de un virus VRS de grupo A o B.

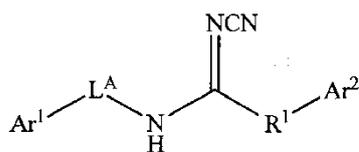
Según un segundo aspecto de la cuarta o quinta realización, la presente invención se refiere a un compuesto para el uso de la cuarta o quinta realización, en el que la infección por VRS es un mutante de un virus VRS.

Según una sexta realización, la presente invención se refiere a un método de preparación de compuestos según uno cualquiera de los aspectos 3, 5, 7, 8 y 9 anteriormente mencionados, aspectos 4 y 5 preferidos de dicho cuarto aspecto, dicho aspecto preferido de dicho octavo aspecto y dicho aspecto preferido del noveno aspecto, de dicha primera realización.

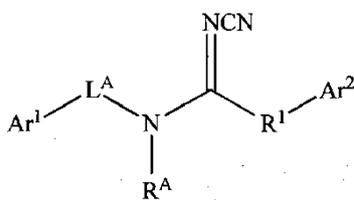
#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción detallada está prevista solo para presentar a otros expertos en la materia las realizaciones desveladas, sus principios y aplicación práctica de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar las realizaciones en sus numerosas formas, como pueda ser más apropiado para los requisitos de usos particulares. Esta descripción y sus ejemplos específicos están previstos para fines de ilustración solo. La presente divulgación, por tanto, no se limita a las realizaciones descritas en la presente solicitud de patente, y puede ser modificada de forma diferente.

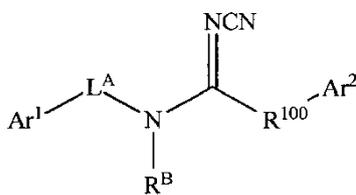
La presente divulgación describe los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), y fórmula (IV), para su uso en prevenir y/o tratar infección por VRS, o en prevenir y/o inhibir la replicación de un virus de ácido ribonucleico (ARN), y métodos de preparación de tales compuestos,



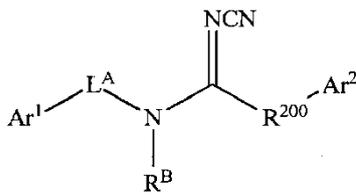
(I)



(II)



(III)



(IV)

- 5 en las que Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, L<sup>A</sup>, R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>100</sup> y R<sup>200</sup> son como se han definido anteriormente en Sumario y más adelante en la descripción detallada. También se desvelan composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos usando tales compuestos y composiciones.

En diversas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden contener variables que ocurren más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto descrito o cualquier otra fórmula en el presente documento. La definición de una variable en cada aparición es independiente de su definición en otra aparición. Además, son permisibles combinaciones de variables solo si tales combinaciones producen compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse de una mezcla de reacción.

#### Definiciones



- 15 , cuando se encuentra dentro del anillo de una estructura química, indica que el anillo es aromático.

"Alquenilo" es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>" significa un grupo alquenilo que contiene 2-10 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de alquenilo incluyen buta-2,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

- 20 "Alquenileno" es un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado y contiene al menos un doble carbono-carbono. "Alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alquenileno que contiene 2-6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquenileno incluyen, pero no se limitan a, -C(=CH<sub>2</sub>)-, -CH=CH- y -CH<sub>2</sub>CH=CH-.

"Alcoxi" es RO- donde R es alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> metoxi, etoxi y propoxi.

- 25 "Alcoxialquilo" se refiere a un resto de alquilo sustituido con un grupo alcoxi. Pueden nombrarse realizaciones combinando las designaciones de alcoxi y alquilo. Así, por ejemplo, puede ser alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y similares. Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, etc.

- "Alquilo" es un cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificada. Por ejemplo "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que contiene 1 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.
- "Alquilamino" es RNH- y "dialquilamino" es R<sub>2</sub>N-, donde los grupos R son alquilo como se define en el presente documento y son iguales o diferentes. En diversas realizaciones, R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino y butilamino. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, metiletilamino y metilpropilamino.
- "Alquilitio" es -SR y "alquilseleno" es -SeR, donde R es alquilo como se define en el presente documento.
- "Alquilenio" es un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificada,. Ejemplos de alquilenio incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.
- "Alquinilo" es un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>" significa un grupo alquinilo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.
- "Amino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -NH<sub>2</sub>.
- "Aminoalquilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo amino -NH<sub>2</sub>-. "N-alquilaminoalquilo" significa aminoalquilo en el que hay un grupo alquilo sustituido con uno de los hidrógenos del grupo amino. "Dialquilaminoalquilo" o "N,N-dialquilaminoalquilo" significa aminoalquilo en el que hay un grupo alquilo sustituido con ambos de los hidrógenos del grupo amino. Los dos grupos alquilo sustituidos pueden ser iguales o diferentes. "Triquilaminoalquilo" o "N,N,N-trialquilaminoalquilo" significa aminoalquilo en el que hay tres grupos alquilo sustituidos en el nitrógeno del grupo amino produciendo una carga positiva neta. Los tres grupos alquilo sustituidos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de grupos alquilaminoalquilo incluyen metilaminometilo y etilaminometilo. Ejemplos de grupos N,N-dialquilaminoalquilo incluyen dimetilaminometilo y dietilaminometilo. Ejemplos de N,N,N-trialquilaminoalquilo incluyen trimetilaminometilo y dietilmetilaminometilo.
- "Ariilo" es fenilo o un ariilo bicíclico. Por ejemplo, "ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a un grupo ariilo que puede tener de seis a diez átomos de carbono. El ariilo bicíclico es naftilo, o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado con un cicloalquenilo monocíclico. Ejemplos no limitantes de los grupos ariilo incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El ariilo bicíclico está unido al resto molecular parental mediante cualquier átomo de carbono sustituible contenido dentro del sistema de anillos bicíclico.
- "Ciano" significa -CN, que también puede representarse -C≡N.
- "Cicloalquenilo" o "cicloalqueno" es un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico o bicíclico. El cicloalquenilo monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillos de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillos de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas de anillos de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquenilo monocíclico condensado con un grupo cicloalquenilo monocíclico. El anillo de cicloalquenilo monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes de alquilenio, cada uno que consiste en uno, dos o tres átomos de carbono, cada uno que une dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. El cicloalquenilo monocíclico y bicíclico puede unirse al resto molecular parental mediante cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas de anillos.
- "Cicloalquilo" o "cicloalcano" es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillos carbocíclico que contiene tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado con un anillo de cicloalquilo monocíclico. Cicloalquilos tricíclicos se ejemplifican por un cicloalquilo bicíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico. El anillo de cicloalquilo monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes de alquilenio, cada uno que consiste en uno, dos, o tres átomos de carbono, cada uno que une dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Ejemplos no limitantes de tales sistemas de anillos de cicloalquilo unidos por puentes incluyen biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos

están unidos al resto molecular parental mediante cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema de anillos.

"Cicloalquilamino" es un grupo amino sustituido con un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilamino incluyen ciclopropilamino y ciclohexilamina.

5 "Halo" o "halógeno" significa Cl, Br, I o F.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos halo. Ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> y -OCH<sub>2</sub>F.

10 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno. El término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo (tales como, pero no se limitan a, 4,4,4-trifluorobutilo) y trifluoropropilo (tales como, pero no se limitan a, 3,3,3-trifluoropropilo).

15 "Haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, como se define en el presente documento, sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

"Haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, como se define en el presente documento, sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

20 "Heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Ejemplos no limitantes de heterociclos monocíclicos incluyen azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino, oxetano, piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino (que incluye, pero no se limita a, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydrofurano (que incluye, pero no se limita a, tetrahydrofurano-3-ilo), tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolina sulfona), tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Ejemplos no limitantes de heterociclos bicíclicos incluyen benzopirano, benzotipirano, 2,3-dihydrobenzofurano, 2,3-dihydrobenzotieno, benzo[d][1,3]dioxolilo y 2,3-dihydro-1H-indolilo. Heterociclos tricíclicos se ejemplifican por un heterociclo bicíclico condensado con un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado con un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los heterociclos monocíclicos y bicíclicos pueden contener un puente de alquilenilo de dos, tres o cuatro átomos de carbono, o uno o dos puentes de alquilenilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en los que cada puente une dos átomos no adyacentes del sistema de anillos. Ejemplos no limitantes de tales heterociclos unidos por puentes incluyen octahidro-2,5-epoxipentaleno, azabicyclo[2.2.1]heptilo (que incluye 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos están conectados al resto molecular parental mediante cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos de heterociclo pueden opcionalmente estar oxidados y los átomos de nitrógeno pueden opcionalmente estar cuaternizados. El término "N-heterociclilo" se refiere a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno unido al resto molecular parental mediante un átomo de nitrógeno.

55 "Heteroarilo" significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado de O o S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furano (que incluye, pero no se limita a, furano-2-ilo), imidazolilo (que incluye, pero no se limita a, 1H-imidazol-1-ilo), isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo (por ejemplo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo),

piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo (que incluye, pero no se limita a, tien-2-ilo, tien-3-ilo), triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, furo[3,2-c]piridazinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, furo[2,3-b]pirazinilo, furo[2,3-c]piridazinilo, furo[2,3-d]pirimidinilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-b]piridina, imidazo[2,1-b]oxazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, imidazo[1,2-d][1,2,4]tiadiazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazolilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinilo, piridimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos están conectados al resto molecular parental mediante cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los sistemas de anillos.

"Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Hidroxilo" o "hidroxi" es un grupo -OH.

"Hidroalquilo" es un grupo alquilo como se define en el presente documento sustituido con al menos un grupo hidroxi. Ejemplos de grupos hidroalquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

"Oxo" significa un grupo =O.

"Oxoalquilo" es un grupo alquilo sustituido en el que al menos uno de los átomos de carbono de un grupo alquilo está sustituido con un grupo oxo, que es un doble enlace con un oxígeno, también conocido como un carbonilo. Un grupo oxoalquilo tiene así funcionalidad de cetona o aldehído. Si la sustitución de oxo es en el primer átomo unido al anillo respectivo, el grupo puede llamarse "alcanoilo" o "acilo," que es el grupo RC(O)- donde R es un grupo alquilo como se define en el presente documento. En diversas realizaciones, "oxoalquilo" es un grupo oxoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo oxoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o grupo oxoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

"Sulfato" es -O-S(O<sub>2</sub>)-OH o su forma de sal.

"Sulfamoilo" es -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>. "*N*-(alquil)sulfamoilo" es RNH-S(O)<sub>2</sub>-; y "*N,N*-(alquil)<sub>2</sub>sulfamoilo" o "*N,N*-(dialquil)sulfamoilo" es R<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, donde los grupos R son alquilo como se define en el presente documento y son iguales o diferentes. En diversas realizaciones, R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

"Sulfonamida", como se usa en el presente documento, significa un grupo Z<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NZ<sup>2</sup>-, como se define en el presente documento, en la que Z<sup>1</sup> es un alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo como se define en el presente documento, y Z<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo. Ejemplos representativos de sulfonamida incluyen, pero no se limitan a, metanosulfonamida, trifluorometanosulfonamida y bencenosulfonamida.

"Tioalquilo" es un grupo alquilo como se define en el presente documento sustituido con un grupo tio -SH.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo) se indica por el sufijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", en el que x es el mínimo e y es el máximo número de átomos de carbono en el sustituyente. Así, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un sustituyente de alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrando adicional, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> significa un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono.

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un carbono o átomo de nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Así, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no entran dentro de esta definición. Además, un átomo de azufre en un heterociclo que contiene tal átomo es sustituible con uno o dos sustituyentes oxo.

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un radical distinto de hidrógeno está en el lugar del radical de hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente de alquilo sustituido es un sustituyente de alquilo en el que al menos un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical de hidrógeno en el sustituyente de alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se establezca de otro modo).

Si un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar o bien (1) no sustituido o bien (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, ese sustituyente puede estar o bien (1) no sustituido; o bien (2) sustituido con hasta ese número particular de radicales distintos de hidrógeno o por hasta el máximo número de

posiciones sustituibles en el sustituyente, sea cual sea menos. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta solo tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tiene el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical distinto de hidrógeno. Para ilustrar además, si un nitrógeno del amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta solo 1 radical distinto de hidrógeno.

10 La presente solicitud de patente usa los términos "sustituyente" y "radical", indistintamente.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con uno o más radicales de halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente de alquilo en el que al menos un radical de hidrógeno está sustituido con un radical de halógeno. Ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Debe reconocerse que si un sustituyente está sustituido con más de un radical de halógeno, aquellos radicales de halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se establezca de otro modo).

El prefijo "perhalo" indica que cada radical de hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con radicales de halógeno independientemente seleccionados, es decir, cada radical de hidrógeno en el sustituyente está sustituido con un radical de halógeno. Si todos los radicales de halógeno son idénticos, el prefijo normalmente identificará el radical de halógeno. Así, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical de hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con un radical flúor. Para ilustrar, el término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente de alquilo en el que un radical de flúor está en el lugar de cada radical de hidrógeno.

Un sufijo unido a un sustituyente multi-componente solo se aplica al primer componente. Para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Así, el sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo significa que el componente de alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no describe el componente de cicloalquilo. Para ilustrar además, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que solo el componente de alcoxi del sustituyente de alcoxialquilo está sustituido con uno o más radicales de halógeno. Si la sustitución de halógeno puede ocurrir alternativamente o adicionalmente en el componente de alquilo, el sustituyente se escribiría en su lugar "alcoxialquilo sustituido con halógeno" en vez de "haloalcoxialquilo". Y finalmente, si la sustitución de halógeno puede solo ocurrir en el componente de alquilo, el sustituyente se escribiría en su lugar "alcoxihaloalquilo".

Si los sustituyentes se describen como que están "independientemente seleccionados" de un grupo, cada sustituyente está seleccionado independiente del otro. Cada sustituyente, por tanto, puede ser idéntico a o diferente del (de los) otro(s) sustituyente(s).

Cuando se usan palabras para describir un sustituyente, el componente descrito más a la derecha del sustituyente es el componente que tiene la valencia libre.

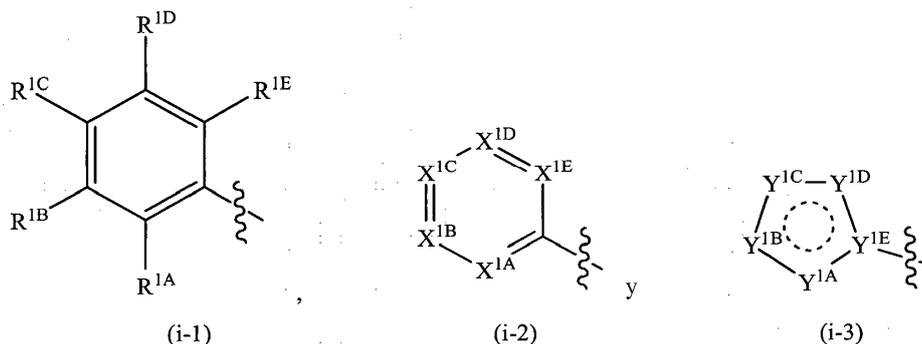
Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente, el guión en el lado izquierdo de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la valencia libre.

40 Cuando se usa una fórmula química para describir un elemento de enlace entre dos otros elementos de una estructura química representada, el guión más a la izquierda del sustituyente indica la porción del sustituyente que está unida al elemento izquierdo en la estructura representada. El guión más a la derecha, por otra parte, indica la porción del sustituyente que está unida al elemento derecho en la estructura representada. Para ilustrar, si la estructura química representada es X-L-Y y L se describe -C(O)-N(H)-, entonces la sustancia química sería X-C(O)-N(H)-Y.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV) son como se describen en el presente documento.

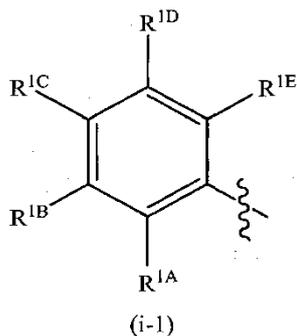
Valores particulares de grupos variables en compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV) son del siguiente modo. Tales valores pueden usarse cuando corresponda con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en el presente documento.

En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



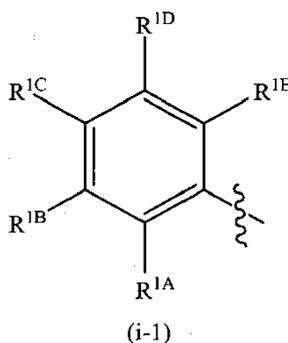
en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tialquilo; R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-; X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tialquilo; R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S; Y<sup>1E</sup> es N o C; en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo; R<sup>1AY</sup>, R<sup>1BY</sup>, R<sup>1CY</sup> y R<sup>1DY</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tialquilo.

En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es fenilo



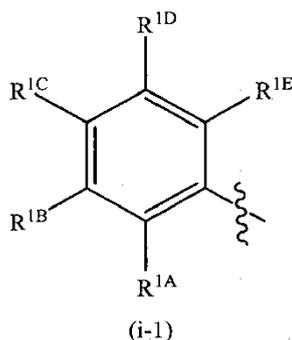
5 en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; alcoxi  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^{1'}$  o  $-L^1-S(O)_2R^{1'}$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^{1'}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que  
10 consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o  $R^{1B}$  y  $R^{1C}$ , o  $R^{1C}$  y  $R^{1D}$ , o  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  tomados conjuntamente son  $-O-CH_2-O-$ .

En ciertas realizaciones,  $Ar^1$  es fenilo



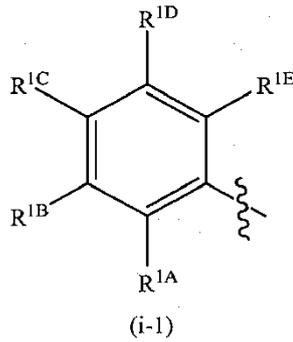
15 en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; alcoxi  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^{1'}$  o  $-L^1-S(O)_2R^{1'}$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^{1'}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo; y  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que  
20 consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo; o  $R^{1B}$  y  $R^{1C}$ , o  $R^{1C}$  y  $R^{1D}$ , o  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  tomados conjuntamente son  $-O-CH_2-O-$ .

En ciertas realizaciones,  $Ar^1$  es fenilo



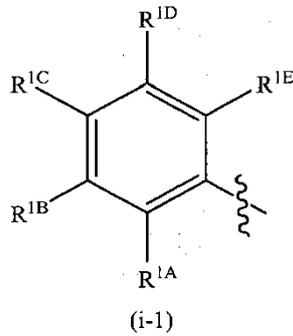
30 en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alcoxi  $C_1-C_6$ ; y haloalcoxi; y  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo; o  $R^{1B}$  y  $R^{1C}$ , o  $R^{1C}$  y  $R^{1D}$ , o  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  tomados conjuntamente son  $-O-CH_2-O-$ .

En ciertas realizaciones,  $Ar^1$  es fenilo



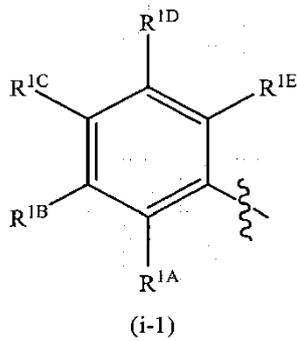
en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; halógeno; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo y haloalcoxi; y  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; halógeno; o haloalquilo.

5 En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es fenilo



en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y haloalcoxi; y  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno hidrógeno.

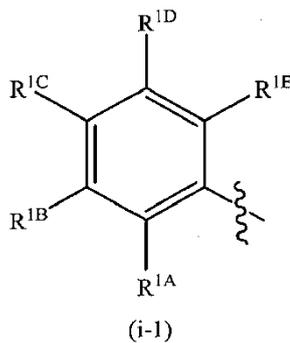
En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es fenilo



10

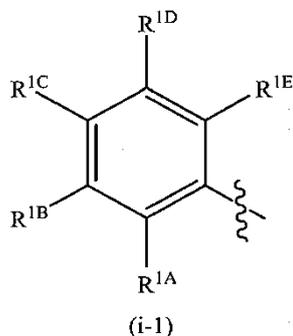
en la que  $R^{1A}$  está seleccionado de halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno hidrógeno.

En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es fenilo



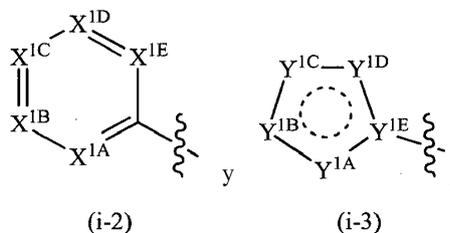
en la que  $R^{1A}$  es halógeno; y  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno hidrógeno.

En ciertas realizaciones,  $Ar^1$  es fenilo



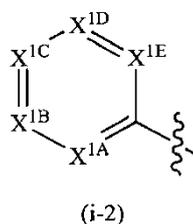
en la que  $R^{1A}$  es alquilo  $C_1-C_6$ ; y  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno hidrógeno.

- 5 En ciertas realizaciones,  $Ar^1$  es heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



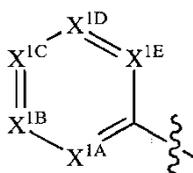
10 en las que  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que  $R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tionalquilo;  $R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo,  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son N, O o S;  $Y^{1E}$  es N o C; en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tionalquilo.

En ciertas realizaciones,  $Ar^1$  es heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula (i-2):



5 en la que  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en la que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en la que  $R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-  
10 (alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tialquilo;  $R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo.

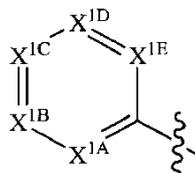
En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula (i-2):



(i-2)

15 en la que  $X^{1A}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente;  $X^{1B}$  es N; en la que  $R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  $R^{1CX}$  y  $R^{1DX}$  son ambos hidrógeno; y  $R^{1EX}$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

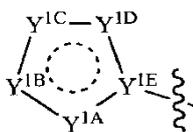
En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula (i-2):



(i-2)

20 en la que  $X^{1A}$  es  $CR^{1AX}$ ,  $X^{1C}$  es  $CR^{1CX}$ ,  $X^{1E}$  es  $CR^{1EX}$ , en la que  $R^{1AX}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^{1CX}$  y  $R^{1EX}$  son cada uno hidrógeno; uno de  $X^{1B}$  y  $X^{1D}$  es N, y el otro es  $CR^{1BX}$  o  $CR^{1DX}$ , respectivamente, en la que  $R^{1BX}$  y  $R^{1DX}$  son hidrógeno.

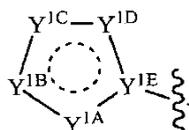
En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula (i-3):



(i-3)

25 en la que  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N, O o S; en la que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en la que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;  $Y^{1E}$  es N o C; en la que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tialquilo.  
35

En ciertas realizaciones, Ar<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula (i-3):



(i-3)

5 en la que Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en la que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en la que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S; Y<sup>1E</sup> es N o C; en la que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo; R<sup>1AY</sup>, R<sup>1BY</sup>, R<sup>1CY</sup> y R<sup>1DY</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; y alcoxi; alcoxi-alquilo.

En ciertas realizaciones, L<sup>A</sup> es enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo.

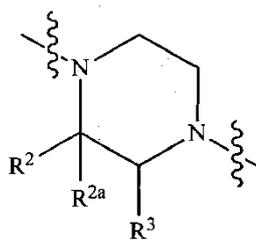
10 En ciertas realizaciones, L<sup>A</sup> es enlace.

En ciertas realizaciones, L<sup>A</sup> es CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo.

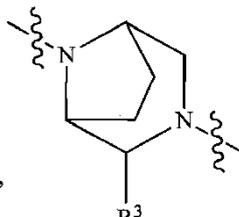
En ciertas realizaciones, L<sup>A</sup> es CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno alquilo.

En ciertas realizaciones, L<sup>A</sup> es CH<sub>2</sub>.

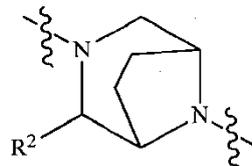
En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en



(ii-1)

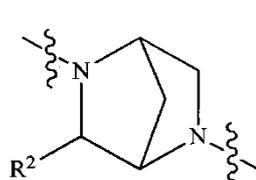


(ii-2)

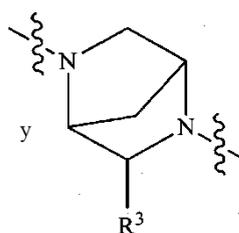


(ii-3)

15



(ii-4)



(ii-5)

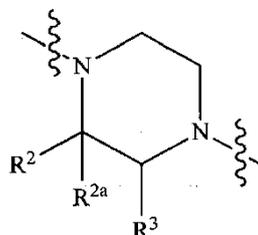
20

25

en las que R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquinilo, oxoalquilo, hidroalquilo, alcoxi-alquilo, aminoalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; o R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno; G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>; -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>; -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>); L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que L<sup>c</sup> en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo; R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es



(ii-1);

5

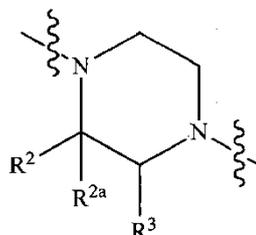
en la que R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcohalquilo, aminoalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; o R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno; G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>); L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que L<sup>c</sup> en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo; R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10

15

20

En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es

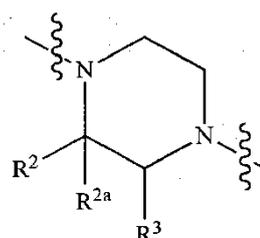


(ii-1);

25

en la que R<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; en la que G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>2a</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es hidrógeno.

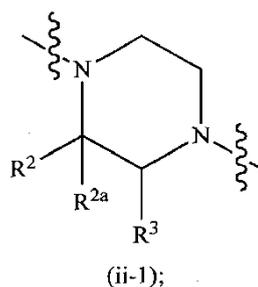
En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es



(ii-1);

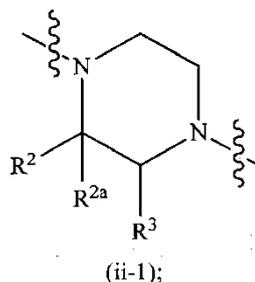
en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>2a</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es



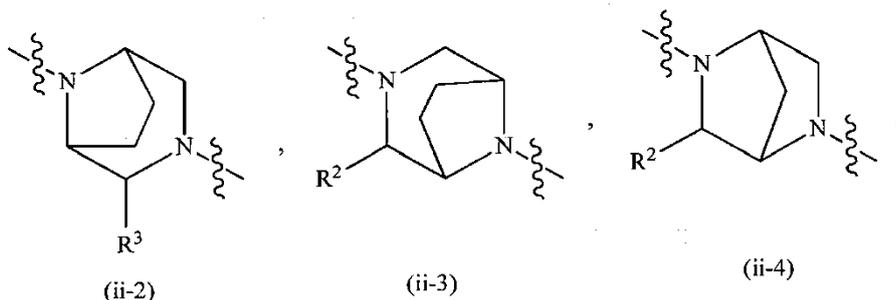
en la que  $R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno.

En ciertas realizaciones,  $R^1$  es

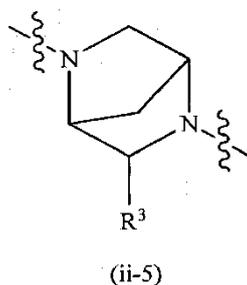


5 en la que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno.

En ciertas realizaciones,  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en



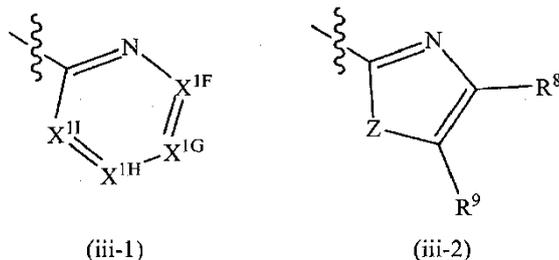
y



10 en las que  $R^2$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueniilo  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; alquiniilo; oxoalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; tioalquilo; y  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-;  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  
 15  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  
 $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  
 $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  
 20  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;  $L^c$ , en cada aparición, es independientemente alquilenilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;  $R^e$ , en cada aparición, está seleccionado

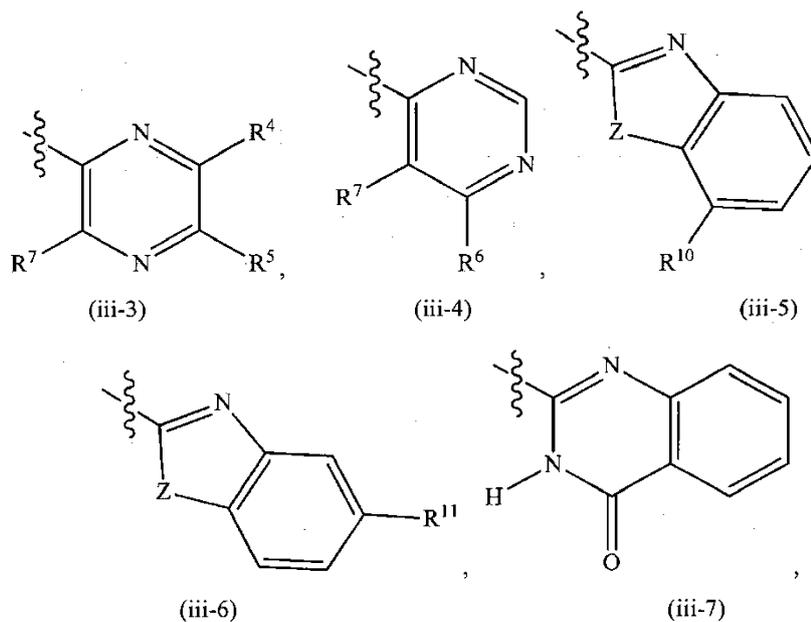
independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

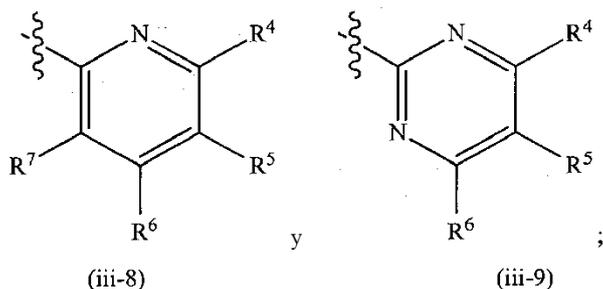
5 En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son CR<sup>4</sup>, CR<sup>5</sup>, CR<sup>6</sup> y CR<sup>7</sup>, respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son N; en las que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y NR<sup>e</sup>; y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, en las que R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

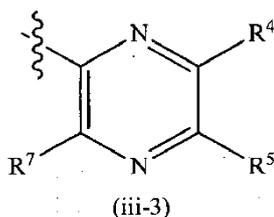
25 En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:





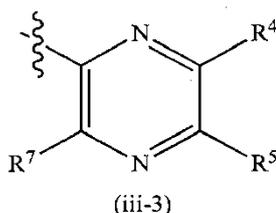
5 en las que para (iii-3),  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^7$  es ciano; o  $R^4$  y  $R^7$  son hidrógeno y  $R^5$  es  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ; o  $R^4$  es heterociclilo y  $R^5$  y  $R^7$  son hidrógeno; o  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halógeno o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; y  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; en las que para (iii-4),  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado; en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y  $\text{NCH}_3$ ;  $R^{10}$  es hidrógeno o halógeno;  $R^{11}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; en las que para (iii-8),  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halógeno o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; y en las que para (iii-9),  $R^4$  es hidrógeno o cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -amino,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y  $R^6$  es hidrógeno.

15 En ciertas realizaciones,  $\text{Ar}^2$  es



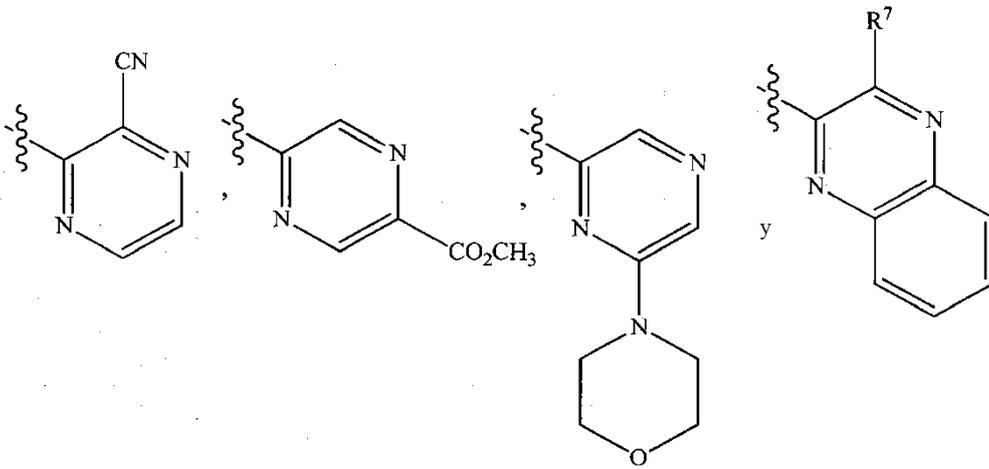
en la que  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^7$  es ciano; o  $R^4$  y  $R^7$  son hidrógeno y  $R^5$  es  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ; o  $R^4$  es heterociclilo y  $R^5$  y  $R^7$  son hidrógeno.

En ciertas realizaciones,  $\text{Ar}^2$  es



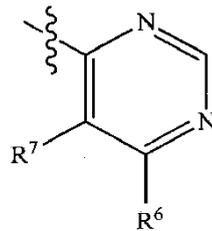
20 en la que  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halógeno o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; y  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .

En ciertas realizaciones,  $\text{Ar}^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



en las que  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$ ; y el anillo de fenilo de la quinoxalina está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o haloalquilo  $C_1-C_6$ .

En ciertas realizaciones,  $Ar^2$  es

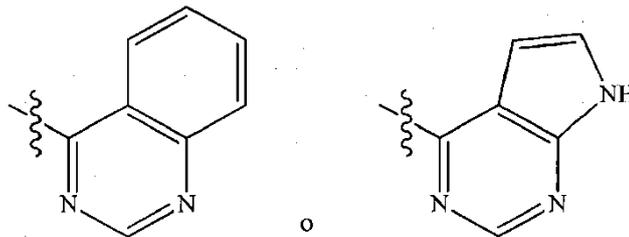


(iii-4)

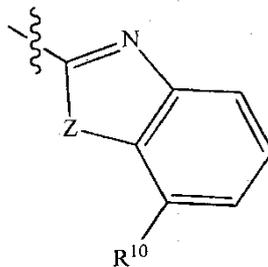
5

en la que para (iii-4),  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado.

En ciertas realizaciones,  $Ar^2$  es



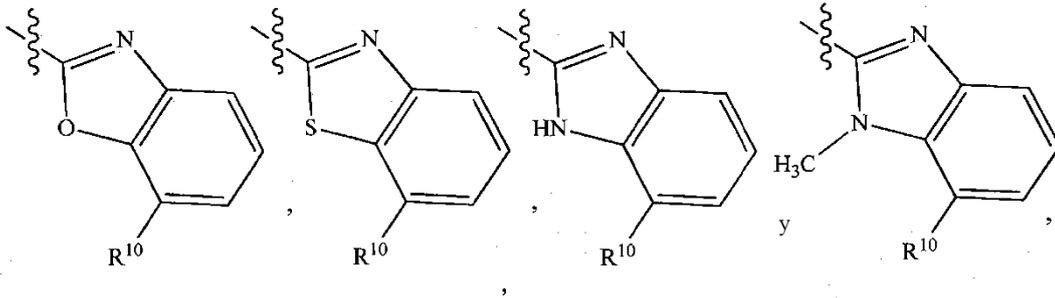
10 En ciertas realizaciones,  $Ar^2$  es



(iii-5)

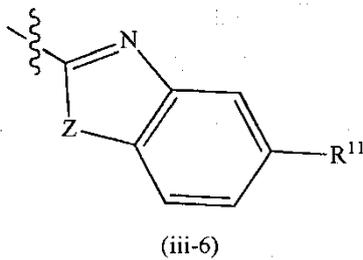
en la que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y  $NCH_3$ ; y  $R^{10}$  es hidrógeno o halógeno.

En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en



en la que R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno.

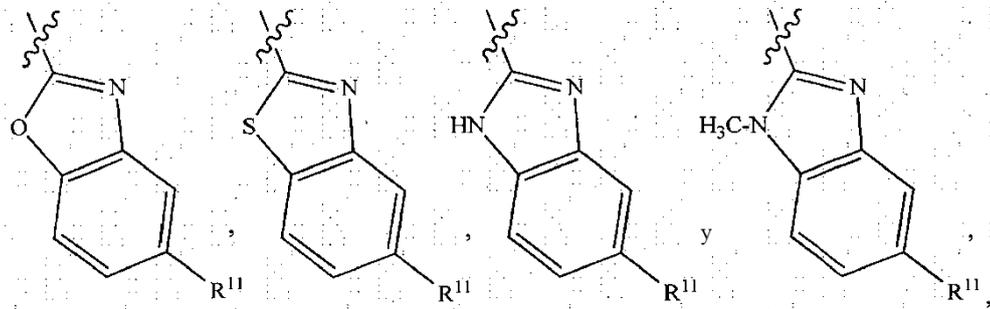
En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> es



5

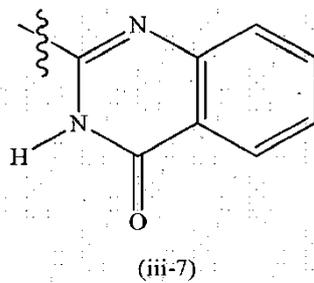
en la que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>; y R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en

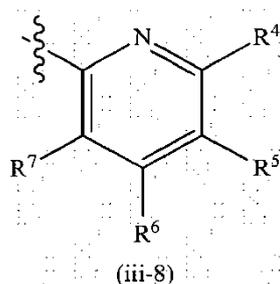


en las que R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> es

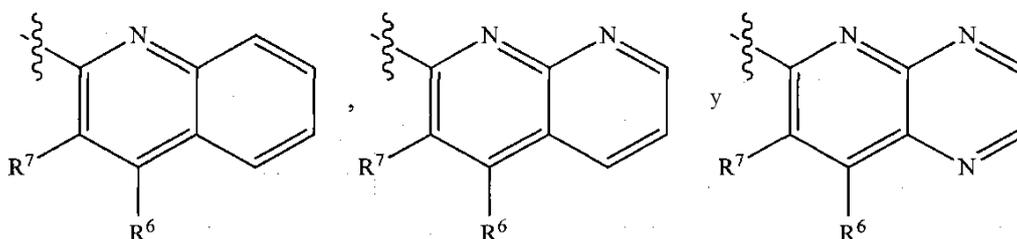


En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> es



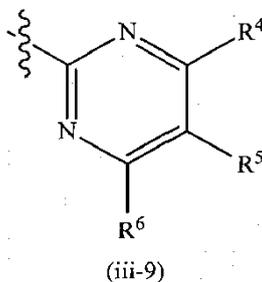
5 en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en



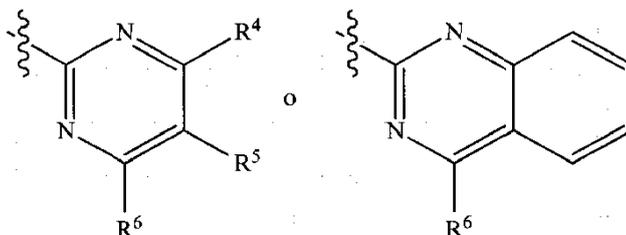
10 en las que el anillo de fenilo condensado, el anillo de piridina condensado, o el anillo de pirazina condensado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> es



15 en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, Ar<sup>2</sup> es



20 en las que R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>6</sup> en la quinazolina es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

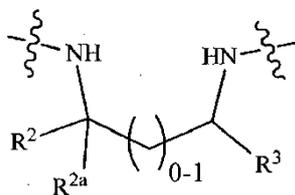
En ciertas realizaciones, R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, R<sup>B</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, R<sup>B</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R<sup>B</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

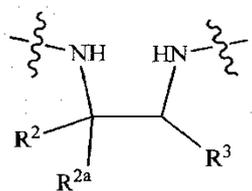
En ciertas realizaciones, R<sup>100</sup> es



(vii-1)

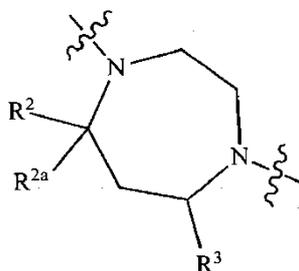
5 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcohalquilo, aminoalquilo, N-  
 10 alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; o R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno; G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5  
 15 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>); L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que L<sup>c</sup> en cada aparición está opcionalmente  
 20 sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo; R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En ciertas realizaciones, R<sup>100</sup> es



en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>2a</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R<sup>200</sup> es

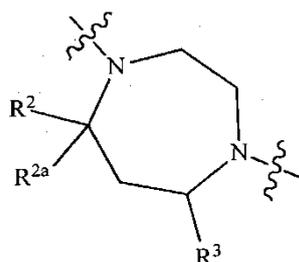


(vi-1)

25 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcohalquilo, aminoalquilo, N-  
 30 alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; o R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno; G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -

5  $L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;  $L^c$ , en cada aparición, es independientemente alquileo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;  $R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ; y  $R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ .

En ciertas realizaciones,  $R^{200}$  es

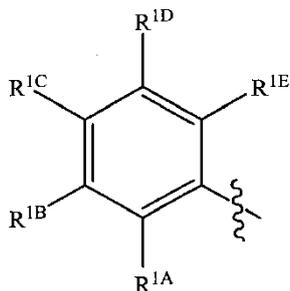


(vi-1)

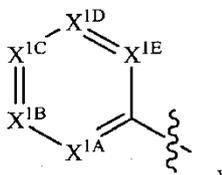
en la que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^{2a}$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno.

En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

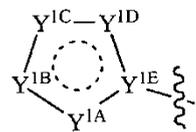
$Ar^1$  es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



(i-1)



(i-2)



(i-3)

en las que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; alcoxi  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alquileo y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alquileo y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alquileo y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alquileo,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o haloalquilo;

$X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

$R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alquileo y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alquileo y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alquileo y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alquileo,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  son cada uno hidrógeno;

$Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

5  $Y^{1E}$  es N o C;

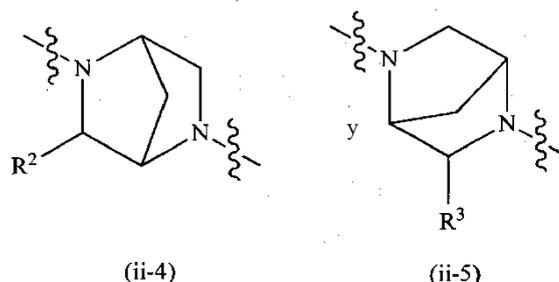
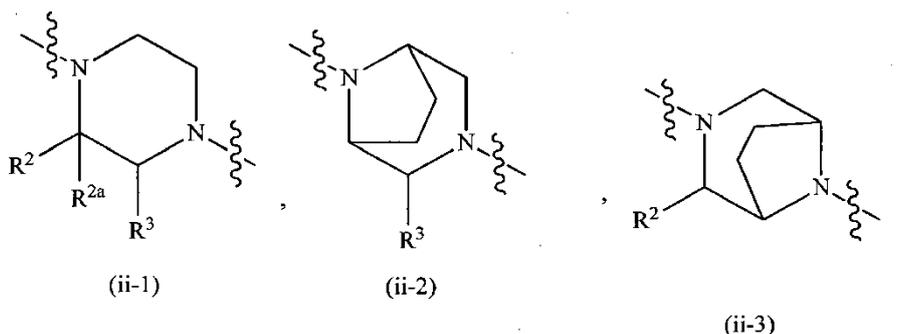
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

10  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

15

$L^A$  es enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno hidrógeno;

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en:



20

en las que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil- en las que

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

25  $R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

30  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

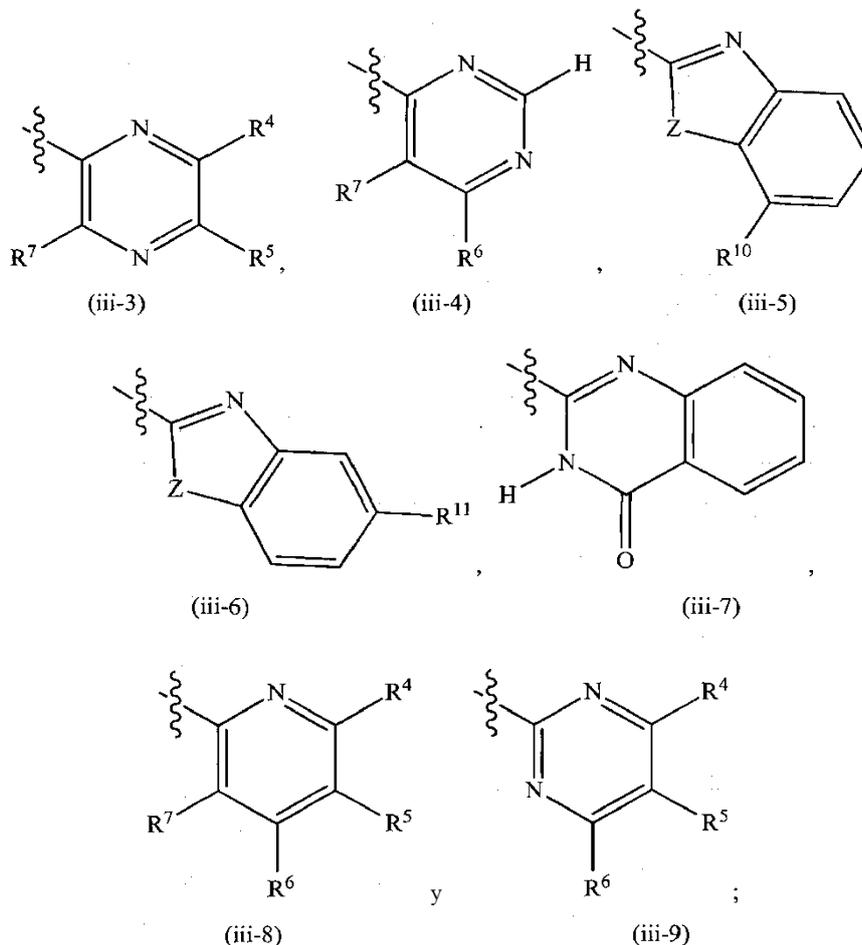
30

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



10 en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

R<sup>4</sup> es heterociclilo y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno;

20 R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

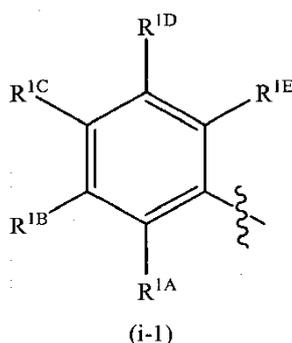
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

5 En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

Ar<sup>1</sup> es (i-1):



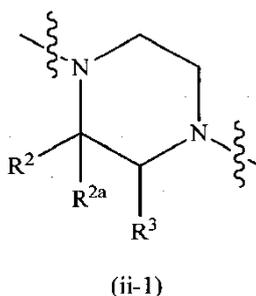
10 en la que, R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

15

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo;

L<sup>A</sup> es enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>1</sup> es



20 en la que

R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>2</sup>alquil-; en la que

25 cuando ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están presentes, uno o ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno; o

R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

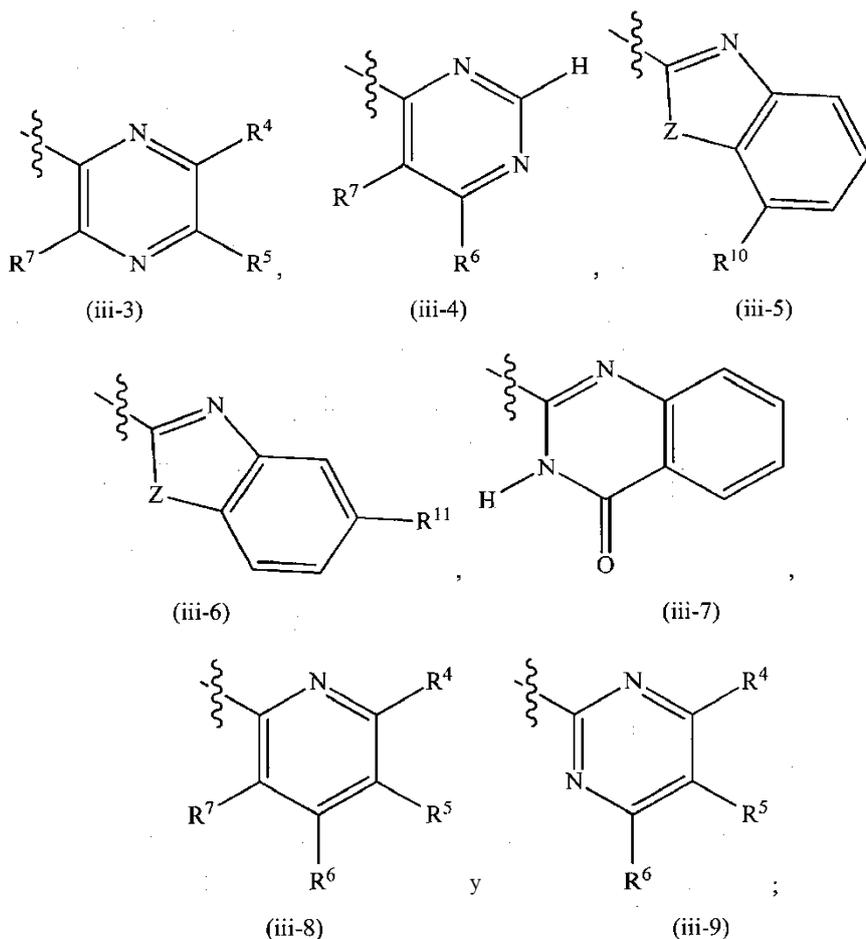
30 G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>);

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alquileo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

5  $R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



10

en las que para (iii-3),  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^7$  es ciano; o

$R^4$  y  $R^7$  son hidrógeno y  $R^5$  es  $-CO_2CH_3$ ; o

$R^4$  es heterocíclico y  $R^5$  y  $R^7$  son hidrógeno; o

15  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o haloalquilo  $C_1-C_6$ ; y  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

en las que para (iii-4),  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

20 en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y  $NCH_3$ ;

$R^{10}$  es hidrógeno o halógeno;

$R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ ;

en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

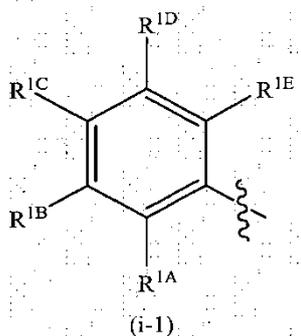
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

- 5 en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

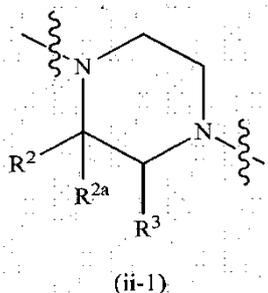
- 10 Ar<sup>1</sup> es (i-1):



en la que R<sup>1A</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo;

R<sup>1</sup> es

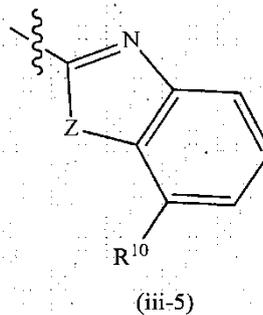
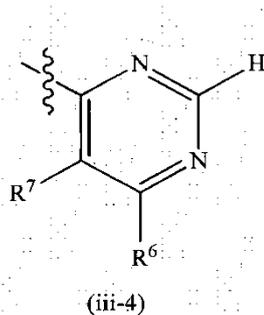
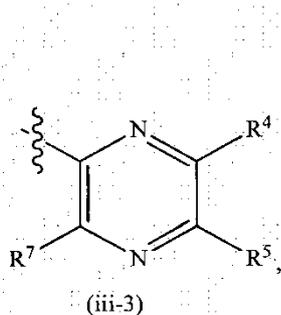


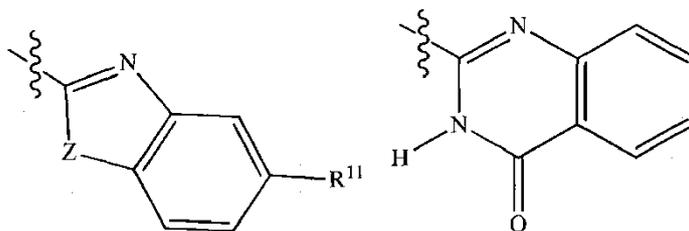
- 15

en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

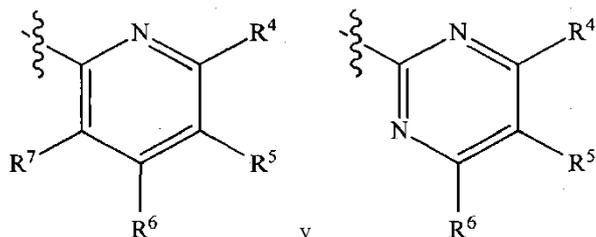
Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:





(iii-6)

(iii-7)



(iii-8)

(iii-9)

en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

5 R<sup>4</sup> es heterocíclico y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

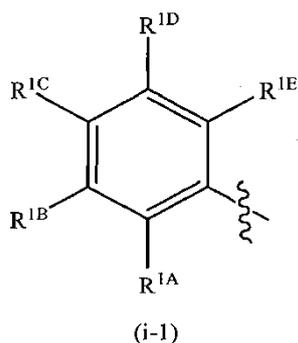
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

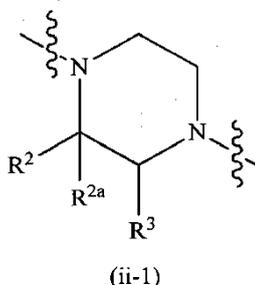
Ar<sup>1</sup> es fenilo



en la que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxi; R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halo haloalquilo; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-;

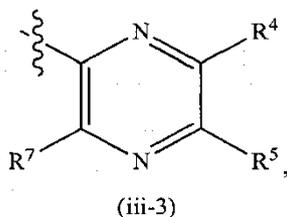
5 L<sup>A</sup> es un enlace o -CH<sub>2</sub>-

R<sup>1</sup> es



en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; en la que G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>2a</sup> es hidrógeno; y R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno; y Ar<sup>2</sup> es

10

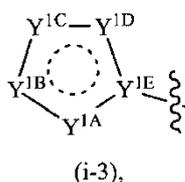
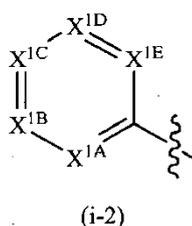


en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o R<sup>4</sup> es heterociclilo y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, en las que R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15

20 En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

Ar<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico de fórmula (i-2) o (i-3)



en las que,  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

$R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueniilo  $C_1-C_6$ ; alquiniilo  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueniilo y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueniilo y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueniilo y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueniilo,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  son cada uno hidrógeno;

$Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

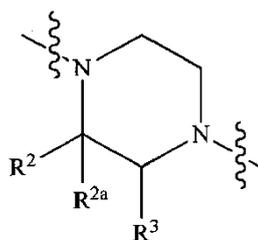
$Y^{1E}$  es N o C;

en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

$R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueniilo  $C_1-C_6$ ; alquiniilo  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueniilo y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueniilo y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueniilo y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueniilo,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

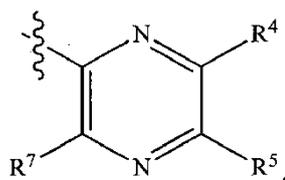
$L^A$  es un enlace o  $-CH_2-$

$R^1$  es



(ii-1)

en la que  $R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en la que  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  $R^{2a}$  es hidrógeno; y  $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ; o  $R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno; y  $Ar^2$  es



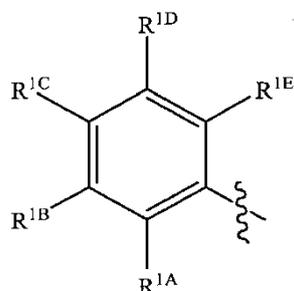
(iii-3)

en la que  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^7$  es ciano; o  $R^4$  y  $R^7$  son hidrógeno y  $R^5$  es  $-CO_2CH_3$ ; o  $R^4$  es heterociclilo y  $R^5$  y  $R^7$  son hidrógeno; o  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; y  $R^7$  es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ , en

las que  $R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ .

En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

$Ar^1$  es fenilo



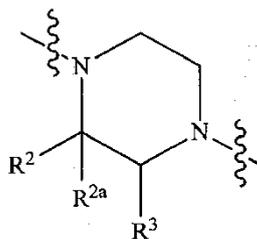
5

(i-1)

en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ;  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ;

$L^A$  es un enlace;

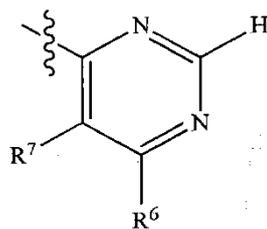
$R^1$  es



10

(ii-1)

en la que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^{2a}$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno; y  $Ar^2$  es

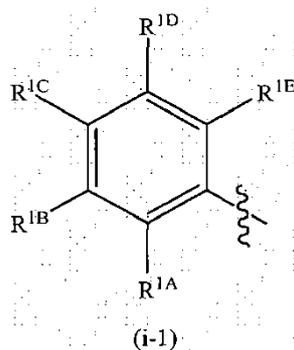


(iii-4)

en la que  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado.

15 En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

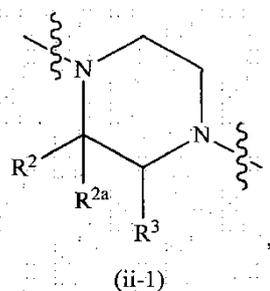
$Ar^1$  es fenilo



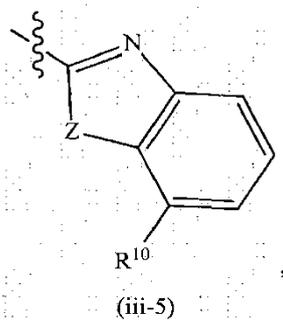
en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno hidrógeno;

$L^A$  es un enlace;

5  $R^1$  es



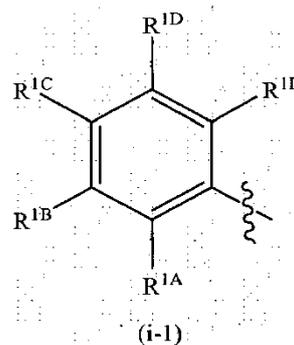
en la que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^{2a}$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno; y  $Ar^2$  es



en la que  $Z$  está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y  $NCH_3$ ; y  $R^{10}$  es hidrógeno o halógeno.

10 En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

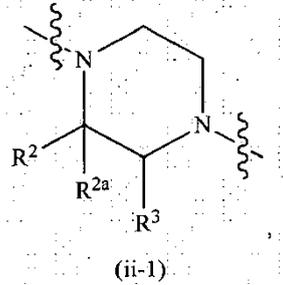
$Ar^1$  es fenilo



en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno hidrógeno;

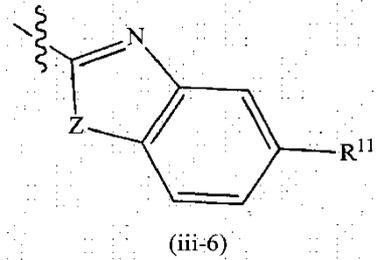
$L^A$  es un enlace;

$R^1$  es



5

en la que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^{2a}$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno; y  $Ar^2$  es

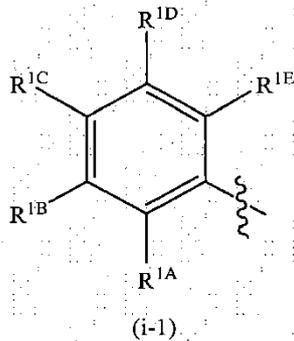


en la que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y  $NCH_3$ ; y  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

10

$Ar^1$  es fenilo

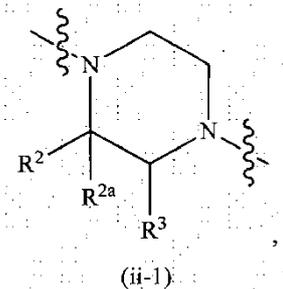


en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno hidrógeno;

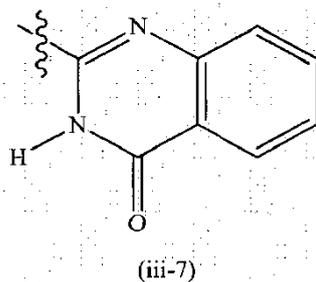
$L^A$  es un enlace;

15

$R^1$  es

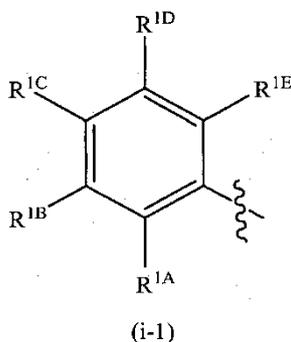


en la que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^{2a}$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno; y  $Ar^2$  es



En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

$Ar^1$  es fenilo

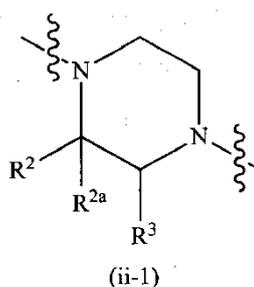


5

en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno hidrógeno;

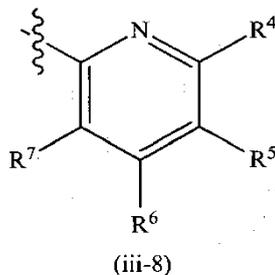
$L^A$  es un enlace;

$R^1$  es



10

en la que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^{2a}$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno; y  $Ar^2$  es



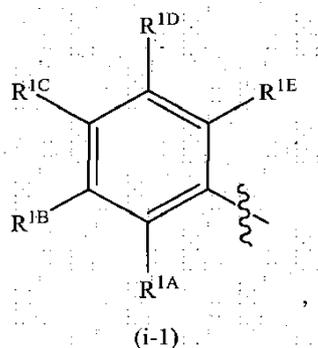
en la que  $R^4$  y  $R^5$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

15

$R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (I) en la que:

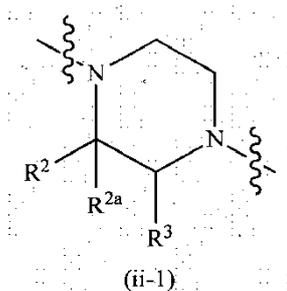
Ar<sup>1</sup> es fenilo



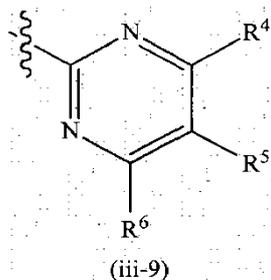
5 en la que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno hidrógeno;

L<sup>A</sup> es un enlace;

R<sup>1</sup> es



en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno hidrógeno; y Ar<sup>2</sup> es

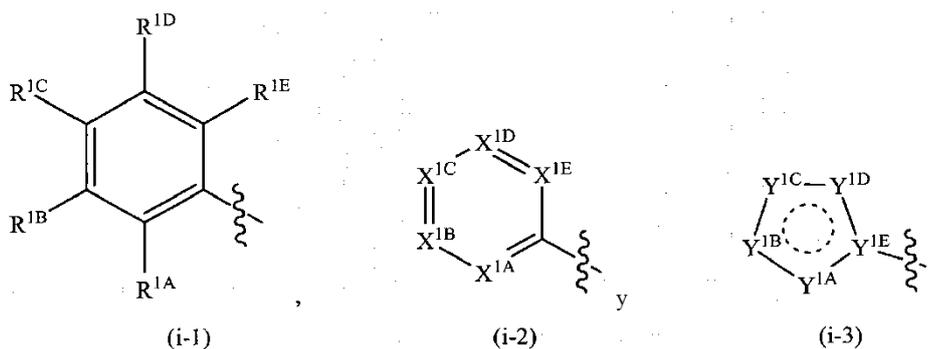


10 en la que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

15 En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (II) en la que:

Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o

R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-;

X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que

R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S;

Y<sup>1E</sup> es N o C;

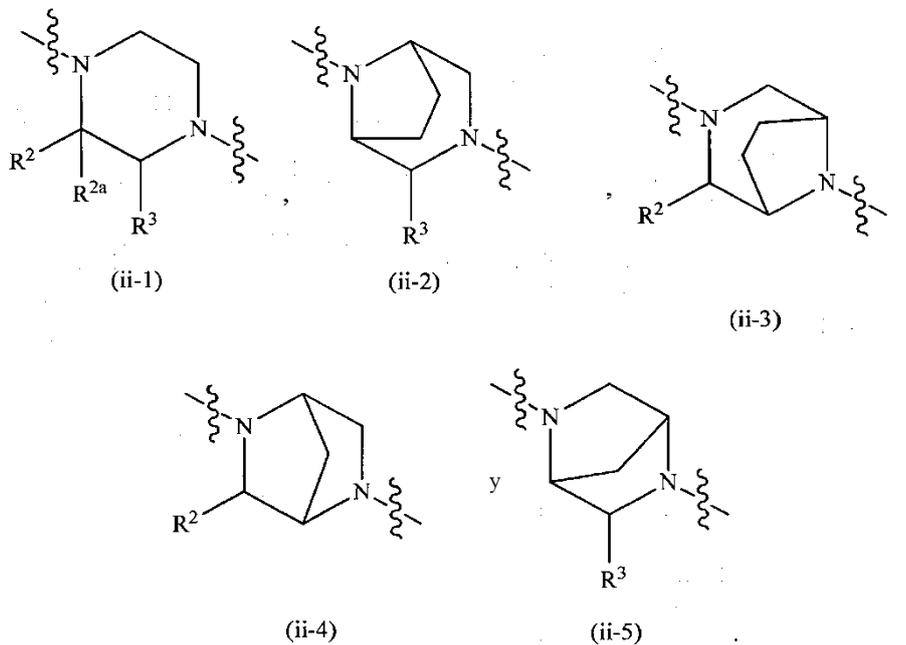
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

R<sup>1AY</sup>, R<sup>1BY</sup>, R<sup>1CY</sup> y R<sup>1DY</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

L<sup>A</sup> es un enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



5 en las que R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquinilo, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>2a</sup>alquil-; en las que

cuando ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están presentes, uno o ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno; o

R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

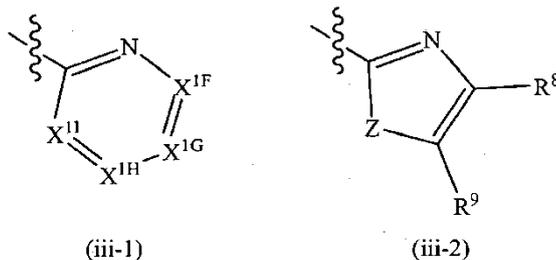
10 G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>);

15 L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que L<sup>c</sup> en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20 R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



25 X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son CR<sup>4</sup>, CR<sup>5</sup>, CR<sup>6</sup> y CR<sup>7</sup>, respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son N; en las que



$R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

5  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

$Y^{1E}$  es N o C;

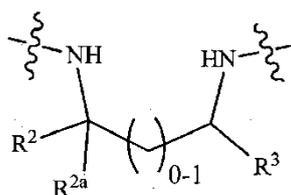
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

10  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcóxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^{11}$  o  $-L^1-S(O)_2R^{11}$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^6$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamilo; *N*-(alquil)sulfamilo; *N,N*-(dialquil)sulfamilo; sulfonamida; alquilitio; y tioalquilo;

$L^A$  es un enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno o alquilo;

$R^B$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20  $R^{100}$  es (vii-1):



(vii-1)

en la que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en la que

25 cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^3$  es hidrógeno;

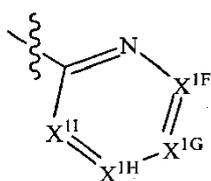
30  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-OR^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-SR^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

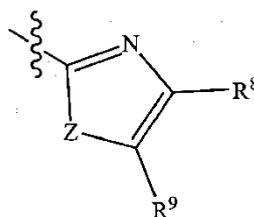
35  $R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

40  $R^a$  está seleccionado del grupo que consiste en:



(iii-1)



(iii-2)

$X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

5  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o  $R^4$  y  $R^5$ ;  $R^5$  y  $R^6$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ;

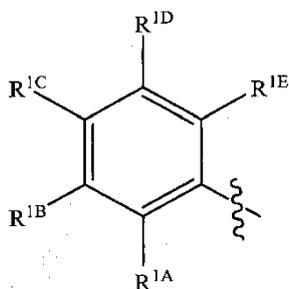
10 en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y  $NR^e$ ; y

$R^8$  y  $R^9$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

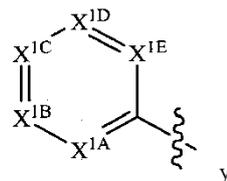
15  $R^8$  y  $R^9$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ .

En un aspecto de la divulgación son compuestos de fórmula (IV) en las que:

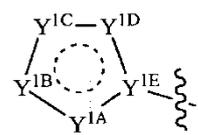
20  $Ar^1$  es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



(i-1)



(i-2)



(i-3)

25 en las que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; alqueno  $C_{1-6}$ ; alquinilo  $C_{1-6}$ ; alcoxi  $C_{1-6}$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxi alquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

30  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o

$R^{1B}$  y  $R^{1C}$ , o  $R^{1C}$  y  $R^{1D}$ , o  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  tomados conjuntamente son  $-O-CH_2-O-$ ;

35  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

$R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

$Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup> respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

$Y^{1E}$  es N o C;

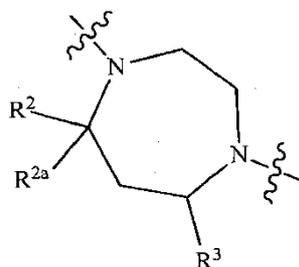
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

$R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

L<sup>A</sup> es un enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sup>B</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>200</sup> es (vi-1):



(vi-1)

en la que R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; en la que

cuando ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están presentes, uno o ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno; o

R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

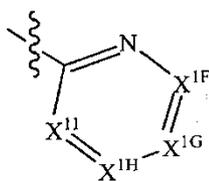
G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>);

L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que L<sup>c</sup> en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

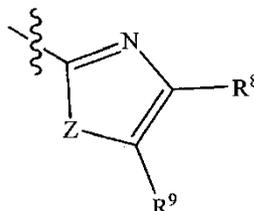
R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



(iii-1)



(iii-2)

X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son CR<sup>4</sup>, CR<sup>5</sup>, CR<sup>6</sup> y CR<sup>7</sup>, respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de X<sup>1I</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son N; en las que

10 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>;

en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y NR<sup>e</sup>; y

20 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>.

25 Compuestos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a:

*N*-ciano-4-(3-cianopirazin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

5-{4-[*N*-(2-clorofenil)-*N'*-cianocarbamidoidil]-3-isopropilpiperazin-1-il}pirazin-2-carboxilato de metilo;

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

30 4-(7-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

4-(1,3-benzotiazol-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

*N'*-ciano-2-isopropil-4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-carboximidamida;

4-(1*H*-bencimidazol-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

35 *N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboximidamida;

(2*R*)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

(2*S*)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

- N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(4-clorofenil)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(4-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
5 *N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metoxifenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(2-clorofenil)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(2-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(3-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
10 *N'*-ciano-*N*-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-isopropilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-carboximidamida;  
15 *N*-(3-clorofenil)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
20 *N'*-ciano-*N*-(2-fluoro-6-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilbencil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(3-*terc*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-isobutil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
25 *N'*-ciano-2-isobutil-*N*-(3-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(2-fluorofenil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(3-fluorofenil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-(2-clorofenil)-*N'*-ciano-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-metil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
30 *N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-8-(quinoxalin-2-il)-5,8-diazaespiro[3.5]nonano-5-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-etil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-7-(quinoxalin-2-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboximidamida;  
2-*terc*-butil-*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
2-*sec*-butil-*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
35 *N'*-ciano-2-ciclohexil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-2-(ciclohexilmetil)-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N'*-ciano-4-(6,7-dimetilquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

- N*'-ciano-4-(6,7-difluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(3-metilquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
5 4-(7-cloroquinoxalin-2-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(7-metilquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-4-(6,7-dicloroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[8-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;  
10 *N*'-ciano-4-(7-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[6-(morfolin-4-il)pirazin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-4-[4-(ciclohexilamino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il]-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
15 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(1,8-naftiridin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
(2*S*)-*N*'-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-4-(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-4-(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
20 *N*'-ciano-3-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
(2*S*)-*N*-(2-clorofenil)-*N*'-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(4-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
25 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*-metil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
2-ciano-1-(2-metilfenil)-3-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)butan-2-il]guanidina; o  
*N*'-ciano-7-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboximidamida.

#### *Isómeros*

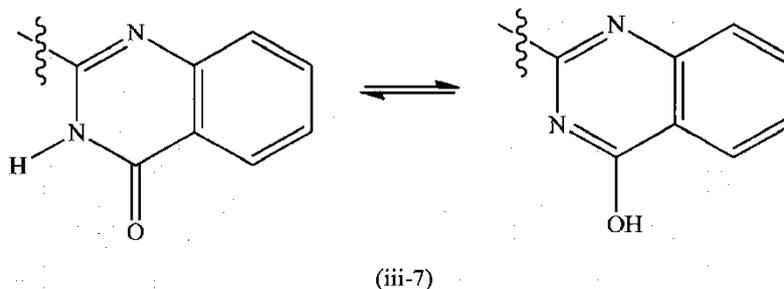
- La presente divulgación contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, y éstos están incluidos específicamente dentro del alcance de la presente divulgación. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diaestereómeros, y mezclas de enantiómeros o diaestereómeros. Estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente solicitud pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas, seguido de resolución que es muy conocida para aquellos expertos habituales en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diaestereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

- Pueden existir isómeros geométricos en los compuestos desvelados. La presente divulgación contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterociclo. Se designa que los sustituyentes alrededor de un carbono-carbono doble enlace o un doble enlace carbono-nitrógeno

son de configuración Z o E y se designa que los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo son de configuración *cis* o *trans*. Un ejemplo de un doble enlace carbono-nitrógeno es el resto de cianoguanidina.

Debe entenderse que los compuestos desvelados en el presente documento pueden presentar el fenómeno de tautomería. Por ejemplo, el subgrupo (iii-7) puede representarse por cualquier forma tautómera o una mezcla de las mismas mostrada a continuación:

5



Así, debe entenderse que los compuestos desvelados engloban cualquier forma tautómera o estereoisomérica, y mezclas de las mismas, y no deben limitarse simplemente a una forma tautómera o estereoisomérica cualquiera utilizada dentro de la denominación de los compuestos o dibujos de fórmulas.

## 10 Isótopos

La divulgación también incluyen compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los compuestos desvelados, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos desvelados son hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no se limitan a,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede emplearse en algunas circunstancias. Los compuestos que incorporan isótopos emisores de positrones son útiles en obtención de imágenes médicas y estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para determinar la distribución de receptores. Isótopos emisores de positrones adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula (I) son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ . Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación pueden generalmente prepararse por técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos adjuntos usando reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar de reactivo no isotópicamente marcado.

## 25 Sales

La presente divulgación también se refiere, en parte, a todas las sales de los compuestos desvelados. Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de las sales, tales como, por ejemplo, estabilidad farmacéutica potenciada en temperaturas y humedades diferentes, o una solubilidad en agua deseable u otros disolventes. Donde una sal pretende administrarse a un paciente (a diferencia de, por ejemplo, estar en uso en un contexto *in vitro*), la sal puede ser farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. El término "farmacéuticamente aceptable" se usa adjetivamente en la presente divulgación para indicar que el nombre modificado es apropiado para su uso como un producto farmacéutico o como una parte de un producto farmacéutico. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales normalmente pueden prepararse mediante medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido apropiado o base con un compuesto desvelado.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, 2-naftalenosulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

40

45

5 Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas pueden incluir sales de metal alcalino (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa), y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Tales sales pueden prepararse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

#### Pureza

15 Los compuestos desvelados (y sales de los mismos) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puros y sustancialmente puros) están dentro del alcance de la presente divulgación. El término "sustancialmente puro" en referencia a un compuesto/sal/isómero significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero contiene más de aproximadamente el 85 % en peso del compuesto/sal/isómero, más de aproximadamente el 90 % en peso del compuesto/sal/isómero, más de aproximadamente el 95 % en peso del compuesto/sal/isómero, más de aproximadamente el 97 % en peso del compuesto/sal/isómero, y más de aproximadamente el 99 % en peso del compuesto/sal/isómero.

#### Composiciones

20 La divulgación también se refiere, en parte, a composiciones que comprenden uno o más de los compuestos desvelados y/o sales de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden uno o más formas cristalinas de fases sustancialmente fases. Las composiciones pueden ser composiciones farmacéuticas.

25 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales agentes terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos usados para tratar virus respiratorio sincitial (por ejemplo, ribavirina).

30 Los componentes de las composiciones pueden depender del método de administración, y pueden comprender uno o más soportes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales (denominados juntos "excipientes"). La formulación de fármacos se trata generalmente en, por ejemplo, Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

35 Las composiciones farmacéuticas desveladas pueden administrarse a un paciente en necesidad de las mismas mediante una variedad de vías, tales como por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, por vía rectal, por vía tópica o por inhalación. La administración tópica puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intraesternales, y técnicas de infusión.

40 Formas de dosificación sólidas para administración por vía oral incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos desvelados o sales se combinan generalmente con uno o más excipientes. Si se administran por vía oral, los compuestos o sales pueden mezclarse con, por ejemplo, lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), y entonces se comprimen o encapsulan para administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, como puede proporcionarse en, por ejemplo, una dispersión del compuesto o sal en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento, tales como citrato de sodio, o carbonato o bicarbonato de magnesio o cálcico. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse además con recubrimientos entéricos.

50 Formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables (que incluyen tanto emulsiones de aceite en agua como de agua en aceite), disoluciones (que incluyen tanto disoluciones acuosas como no acuosas), suspensiones (que incluyen tanto suspensiones acuosas como no acuosas), jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la materia (por ejemplo, agua). Tales composiciones también pueden comprender, por ejemplo, humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

55 La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales, e infusión. Pueden formularse preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) según la técnica conocida usando agentes de dispersión, humectantes y/o de suspensión adecuados. Vehículos y disolventes aceptables incluyen, por ejemplo, agua, 1,3-butanodiol, disolución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico, aceites no volátiles suaves (por ejemplo,

mono- o diglicéridos sintéticos), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), dimetilacetamida, tensioactivos (por ejemplo, detergentes iónicos y no iónicos) y/o polietilenglicoles.

5 Las formulaciones para administración parenteral pueden prepararse, por ejemplo, a partir de polvos estériles o gránulos que tienen uno o más de los excipientes mencionados para su uso en las formulaciones para administración por vía oral. Un compuesto o sal de la presente divulgación puede disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, y/o diversos tampones. El pH puede ajustarse, si fuera necesario, con un ácido, base o tampón adecuado.

10 Pueden prepararse supositorios para administración rectal, por ejemplo, mezclando un compuesto o sal de la presente divulgación con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal, y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao; mono-, di- o triglicéridos sintéticos, ácidos grasos y/o polietilenglicoles.

La administración tópica incluye el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis.

15 Los compuestos desvelados o composiciones farmacéuticas pueden formularse para ser adecuados para inhalación. La composición farmacéutica puede estar en forma de una disolución, suspensión, polvo u otra forma adecuada para administración pulmonar. Estas composiciones pueden administrarse a los pulmones por cualquier método de administración adecuado tal como, por ejemplo, en un aerosol, forma atomizada, nebulizada o vaporizada a través de dispositivos conocidos en la técnica para afectar tal administración. La cantidad de la composición farmacéutica desvelada puede controlarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada tal como en un inhalador de dosis medida (MDI) que administra una dosis fija en una espray con cada actuación del dispositivo. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse con uno o más propulsores apropiados, tales como, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Pueden formularse cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo de los compuestos desvelados o composiciones farmacéuticas y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse con uno o más aglutinantes como un polvo seco para inhalación.

30 Los compuestos desvelados o composiciones farmacéuticas pueden estar en formulaciones de administración sostenida o controlada. Técnicas de preparación de tales formulaciones de administración sostenida o controlada son muy conocidas para aquellos expertos en la materia. Entre éstas están los métodos de administración que usan vehículos de liposoma, micropartículas bioerosionables, perlas porosas y matrices de polímero semi-permeables.

También pueden usarse otros excipientes y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica.

35 La dosis diaria total de los compuestos desvelados o sales de los mismos (administrados en dosis únicas o divididas) puede ser aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg (es decir, mg del compuesto o sal por kg de peso corporal). Las composiciones de unidades de dosificación pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración de los compuestos desvelados o sales de los mismos se repetirá una pluralidad de veces. Normalmente pueden usarse dosis múltiples por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

40 Factores que afectan la pauta posológica incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición del paciente; la gravedad de la afección patológica; la gravedad de la afección patológica; la vía de administración; consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y de toxicología del compuesto particular o sal usada; si se utiliza un sistema de administración de fármacos; y si el compuesto o sal se administra como parte de una combinación de fármacos. Así, la pauta posológica en realidad empleada puede variar ampliamente, y por tanto, puede derivar de la pauta posológica expuesta anteriormente.

#### *Kits*

La presente divulgación también se refiere, en parte, a kits que comprenden uno o más de los compuestos desvelados y/o sales de los mismos. Los kits pueden contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones para, por ejemplo, usar el kit.

#### 50 *Compuestos para uso médico*

La presente divulgación se refiere, en parte, a compuestos para su uso en un método de inhibición de infección y/o replicación de un virus de ARN. El método comprende exponer el virus a uno o más de los compuestos desvelados y/o sales de los mismos. En realizaciones, la infección y/o replicación del virus de ARN se inhibe *in vitro*. En realizaciones, la infección y/o replicación del virus de ARN se inhibe *in vivo*. En realizaciones, el virus de ARN cuya infección y/o replicación está siendo inhibida es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo. En

realizaciones, el virus de ARN cuya infección y/o replicación está siendo inhibida es un virus de la familia *Paramyxoviridae*. En realizaciones, el virus de ARN cuya infección y/o replicación está siendo inhibida es VRS.

El término "inhibir" significa reducir el nivel de infección y/o replicación de virus de ARN ya sea *in vitro* o *in vivo*. La inhibición puede actuar en cualquier etapa de la infección y/o replicación viral, tal como (pero no exclusivamente) unión, penetración, desnudado, replicación del genoma, ensamblaje, maduración o salida de células infectadas. La diana del compuesto puede ser o bien un componente viral u hospedador (o raramente ambos) implicados en la infección y/o replicación viral. Por ejemplo, si un compuesto desvelado/sal reduce el nivel de infección y/o replicación de virus de ARN al menos aproximadamente el 10 % en comparación con el nivel de replicación de virus de ARN antes de que el virus se exponga al compuesto/sal, entonces el compuesto/sal inhibe la replicación de virus de ARN. En algunas realizaciones, el compuesto/sal puede inhibir la replicación de virus de ARN al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, o al menos aproximadamente el 95 %.

La presente divulgación también se refiere, en parte, a compuestos para su uso en el tratamiento de infección por VRS en un sujeto en necesidad de tal tratamiento. Estos tratamientos comprenden administrar al sujeto uno o más de los compuestos desvelados y/o sales de los mismos, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto(s) y/o sal(es) de los mismos. "Tratar" significa mejorar, suprimir, erradicar, prevenir, reducir el riesgo de y/o retrasar la aparición de la infección o enfermedad que está tratándose. Por ejemplo, los compuestos desvelados y/o sales de los mismos pueden usarse para la profilaxis para prevenir la infección de sujetos no infectados, y/o la diseminación del virus a las vías respiratorias inferiores en pacientes ya infectados con el virus. El término "tratar" engloba la administración de los compuestos desvelados y/o sales de los mismos a un paciente en riesgo de infección por VRS. Pacientes en riesgo de infección por VRS pueden incluir lactantes prematuros, niños con displasia broncopulmonar, niños con enfermedad cardíaca o pulmonar congénita, los ancianos e inmunodeprimidos y otros pacientes que son incapaces de generar respuestas inmunitarias suficientes debido a sus sistemas inmunitarios inmaduros o más débiles. Los compuestos desvelados y/o sales de los mismos pueden administrarse a pacientes con una baja tolerancia a los efectos secundarios de las terapias actuales.

Los compuestos son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de seres humanos, pero pueden usarse con otros animales. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad que logrará sustancialmente el objetivo de tratar la afección elegida.

En realizaciones, el (los) compuesto(s) desvelado(s) y/o sal(es) es/son para su uso en coadministración con un segundo compuesto, tal como, por ejemplo, otro agente terapéutico usado para tratar VRS tal como, por ejemplo, el actual estándar de terapia, y otros antivirales. En estas realizaciones de coadministración, el (los) compuesto(s) desvelado(s) y/o sal(es) y el segundo, etc., agente(s) terapéutico(s) pueden administrarse de una manera sustancialmente simultánea (por ejemplo, dentro de al menos aproximadamente 5 minutos entre sí), de una manera secuencial, o ambos. Por ejemplo, el (los) compuesto(s) desvelado(s) y/o sal(es) pueden administrarse a un paciente antes, durante o después del tratamiento con el actual estándar de terapia, si se considera que una administración tal es médicamente necesaria y/o apropiada.

La presente divulgación también se refiere, en parte, a usos de uno o más de los compuestos desvelados y/o sales, y, opcionalmente, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para preparar un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es para su uso en coadministración con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En algunas realizaciones, el medicamento es para su uso en inhibir la replicación de un virus de ARN.

En algunas realizaciones, el medicamento es para su uso en el tratamiento de VRS.

En realizaciones, uno o más de los compuestos desvelados y/o sales son para su uso para prevenir y/o tratar infecciones por VRS producidas por uno o ambos grupos A o B del virus VRS.

En realizaciones, uno o más de los compuestos desvelados y/o sales son para su uso para inhibir la infección y/o replicación de uno o ambos del grupo A o grupo B del virus VRS.

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

### Células y virus

Se obtuvieron células HEP-2 y VRS (Grupo A, cepa larga) de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA).

Ensayo antiviral

Se realizó un ensayo de protección del efecto citopático (CPE) para determinar la capacidad de un compuesto para proteger las células de la infección viral y así el CPE inducido por la infección viral. Se sembraron primero placas de 96 pocillos con  $3 \times 10^3$  células HEP-2 por pocillo en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 10 % de suero bovino fetal (FBS). Un día después de sembrarse las células, se preincubaron con diluciones sucesivas de los compuestos preparados en 100  $\mu$ l de medio de ensayo (DMEM mezclado con medio F12 a una relación 1:1, complementado con 2 % de FBS y piruvato de sodio 1 mM) durante 1 hora a 37 °C. Entonces se añadieron 100  $\mu$ l de medio de ensayo que contenía 0,2 de multiplicidad de infección (MOI) de VRS a cada pocillo de células. Además de los pocillos que contenían las células infectadas incubadas con compuestos, cada placa también contuvo duplicados de dos tipos de controles: (1) El control de virus contuvo células infectadas con 0,2 de MOI de VRS en medio de ensayo, (2) El control de células no infectadas contuvo células incubadas con medio de ensayo solo. Después de 4 días de incubación a 37 °C, se evaluó la viabilidad de células usando MTT (bromuro de tiazolil azul tetrazolio, Sigma). Se añadió una disolución madre de MTT, a una concentración de 4 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato, a todos los pocillos a 25  $\mu$ l por pocillo. Las placas se incubaron adicionalmente durante 4 horas, y cada pocillo se trató entonces con 50  $\mu$ l de una disolución que contenía 20 % de dodecilsulfato de sodio (SDS) y HCl 0,02 N. Después de una incubación durante la noche, las placas se midieron en un lector de placas de microtitulación BioTek® a longitudes de onda de 570 nm y 650 nm. La detección de MTT se basa en el hecho de que las células viables (sin infectar) pueden reducir las sales de tetrazolio en productos de formazano coloreados, que pueden entonces ser cuantificados por espectrometría. Basándose en la absorbancia espectrométrica de cada muestra, puede calcularse el porcentaje de protección de CPE, que es un indicador de la protección de infección viral, para cada compuesto, y pueden calcularse las concentraciones eficaces al 50 % ( $CE_{50}$ ) usando una ecuación de ajuste a curva de regresión no lineal proporcionada por el software GraphPad Prism® 4. Usando el ensayo anteriormente descrito, los compuestos de la presente divulgación mostraron actividades inhibitoras obvias contra la replicación de VRS. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> de VRS (µM)</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> de VRS (µM)</b>
1.1	0,89	1.39	>10
1.2	1,13	1.40	>10
1.3	0,25	1.41	1,22
1.4	1,14	1.42	>10
1.5	0,81	1.43	>10
1.6	1,59	1.44	0,12
1.7	0,83	1.45	>10
1.8	0,45	1.46	>10
1.9	4,09	1.47	>1,38
1.10	0,43	1.48	1,34
1.11	1,41	1.49	>3,2
1.12	>32	1.50	>3,2
1.13	0,20	1.51	0,69
1.14	>10	1.52	>10
1.15	>10	1.53	>10
1.16	>10	1.54	0,26
1.17	0,54	1.56	1,6
1.18	1,16	1.57	0,29
1.19	0,15	1.58	>3,2
1.20	>10	1.59	>3,2
1.21	2,07	1.60	1,05
1.22	0,40	1.61	>6,6
1.23	>10	1.62	>32
1.24	>6,68	1.63	>10
1.25	>7,29	1.64	>10
1.26	>10	1.65	5,9
1.27	>10	1.66	1,5
1.28	3,1	1.67	0,36
1.29	>3,16	1.68	>10
1.30	>10	1.69	2,99
1.31	2	1.70	>10
1.32	>10	1.72	>5,37
1.33	0,3	1.73	>10

Ejemplo	CE <sub>50</sub> de VRS (µM)	Ejemplo	CE <sub>50</sub> de VRS (µM)
1.34	>3,1	1.74	>61,7
1.35	>10	1.75	3,4
1.36	>6,6	2.1	>10
1.37	0,4	3.1	>32
1.38	>3,1		

Ensayo de citotoxicidad

- 5 Se determinó la citotoxicidad de los compuestos en experimentos hechos en paralelo con los ensayos antivirales. Para hacer esto, se añadieron 100 µl de medio de ensayo a los pocillos de células HEp-2 pretratadas con 100 µl de compuestos sucesivamente diluidos como se ha descrito anteriormente. Después de 4 días de incubación, la viabilidad de las células se determinó por el ensayo de MTT de la misma forma que se detalló en el método de "Ensayo antiviral". Los resultados se expresaron como los valores de dosis al 50 % de toxicidad (DT<sub>50</sub>). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Estrategia de prueba de compuestos

- 10 Se probaron los compuestos para determinar tanto su antiviral como toxicidad para determinar su ventana terapéutica. La determinación de CE<sub>50</sub> y DT<sub>50</sub> de estos compuestos activos se repitió una vez más para confirmar la ventana. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	CE <sub>50</sub> de VRS (µM)	DT <sub>50</sub> de MTT (µM)	Ventana (DT <sub>50</sub> /CE <sub>50</sub> )
1.1	0,89	>100	>112
1.2	1,13	>100	>88
1.3	0,25	>32	>128
1.4	1,14	28,85	25
1.5	0,81	>10	>12,3
1.6	1,87	>10	>5,3
1.7	0,83	>10	>12
1.8	0,3	>100	>333
1.9	4,09	>100	>24
1.10	0,43	>100	>233
1.11	1,91	>100	>52
1.13	0,20	>38,6	>193
1.19	0,15	>27,49	>183
1.44	0,12	42,06	351
1.54	0,26	>29,31	>113

15 *Síntesis general*

Información adicional sobre la preparación de compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), y fórmula (IV) (y sus sales) se proporciona en la discusión general y/o ejemplos de síntesis específicos más adelante. En la discusión

a continuación, Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> tienen el significado tratado anteriormente, a menos que se establezca de otro modo. LG significa un grupo saliente tal como halógeno.

Los compuestos desvelados pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, que incluyen los métodos descritos a continuación y variaciones de los mismos.

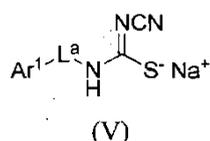
- 5 En los esquemas a continuación, se muestran compuestos en los que un anillo aromático (por ejemplo, fenilo) está sustituido con grupos en una regioquímica particular (por ejemplo, orto). Un material de partida o producto intermedio con sustitución en orto proporciona un producto final con sustitución en orto en los esquemas. Es entendido por un experto en la materia que la sustitución en los esquemas de un material de partida o producto intermedio con una regioquímica diferente (por ejemplo, meta) proporcionaría un producto final con una regioquímica diferente. Por ejemplo, la sustitución de un material de partida o producto intermedio sustituido en orto en los esquemas con un material de partida o producto intermedio sustituido en meta conduciría a un producto sustituido en meta.

- 15 Si un resto descrito en el presente documento (por ejemplo, -NH<sub>2</sub> o -OH) no es compatible con los métodos sintéticos, el resto puede protegerse con un grupo protector adecuado que es estable a las condiciones de reacción usadas en los métodos. El grupo protector puede eliminarse en cualquier momento adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un producto intermedio deseado o compuesto diana. Grupos protectores adecuados y métodos de protección o desprotección de restos son muy conocidos en la técnica, ejemplos de los cuales pueden encontrarse en Greene TW y Wuts PGM, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (3rd ed., John Wiley & Sons, NY (1999)). Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactantes particulares empleados y los sustituyentes presentes en los reactantes usados.
- 20 Disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden ser fácilmente seleccionados por un experto habitual en la materia basándose en la presente divulgación.

- 25 Otros compuestos desvelados pueden ser similarmente preparados según los esquemas a continuación, además de los procedimientos descritos en la siguiente divulgación de productos intermedios, procedimientos y ejemplos, como se aprecia por aquellos expertos en la materia. Debe entenderse que las realizaciones y esquemas anteriormente descritos y los siguientes productos intermedios, procedimientos generales y ejemplos divulgación se dan a modo de ilustración, no limitación. Diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la presente divulgación serán evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de la presente descripción.

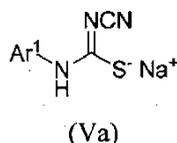
#### Compuestos intermedios

- 30 La presente divulgación también se refiere, en parte, a productos intermedios que se corresponden en estructura con la fórmula (V) que puede usarse para preparar los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV) (y sus sales):

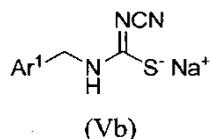


En la fórmula (V), Ar<sup>1</sup> y L<sup>a</sup> son como se trata anteriormente para los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV).

- 35 En diversas realizaciones, los compuestos de fórmula (V) se corresponden en estructura con la fórmula (Va).

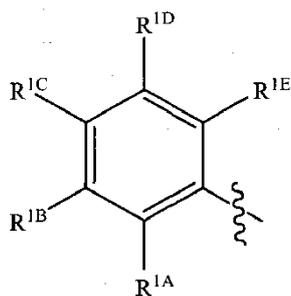


En diversas realizaciones, los compuestos de fórmula (V) se corresponden en estructura con la fórmula (Vb).

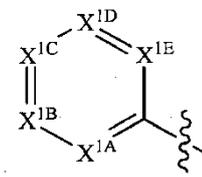


En algunas realizaciones de los compuestos de de fórmula (V):

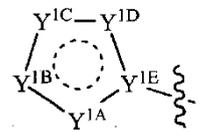
- 40 Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



(i-1)



(i-2)



(i-3)

en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxi alquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o

R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-;

X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que

R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxi alquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S;

Y<sup>1E</sup> es N o C;

en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

R<sup>1AY</sup>, R<sup>1BY</sup>, R<sup>1CY</sup> y R<sup>1DY</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxi alquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alquileo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alquileo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo; y

L<sup>A</sup> es un enlace o CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo.

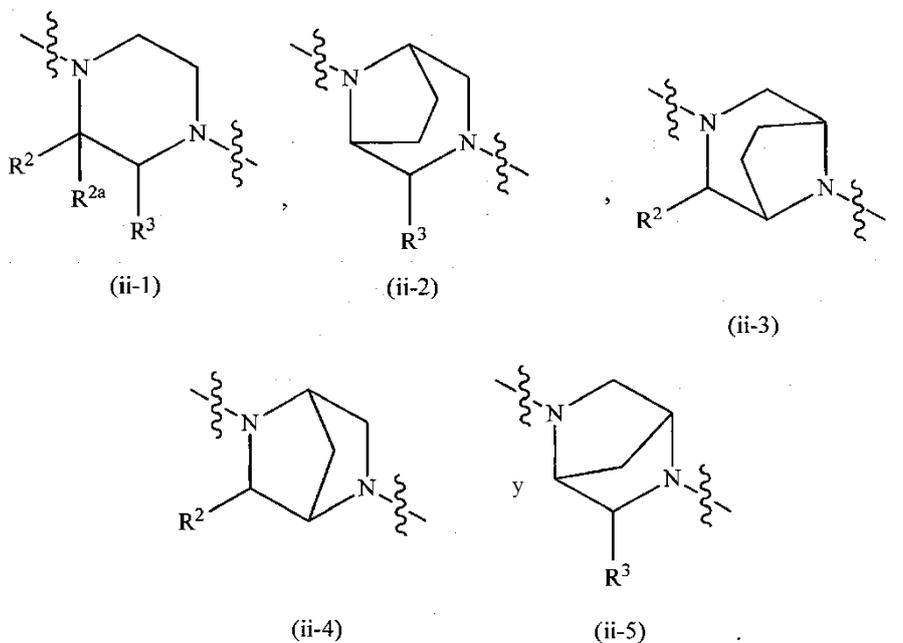
La presente divulgación también se refiere, en parte, a productos intermedios que se corresponden en estructura con la fórmula (VI) que puede usarse para preparar los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) (y sus sales):



En la fórmula (VI),  $R^1$  y  $Ar^2$  son como se trata anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II).

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (VI):

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en:



5

en las que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquinilo, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcohalquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^{12}$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en las que

10

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

15

$G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alquilenilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

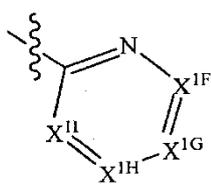
20

$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

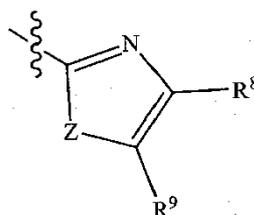
$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

25

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



(iii-1)



(iii-2)

$X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

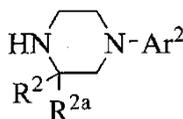
$R^4$  y  $R^5$ ;  $R^5$  y  $R^6$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ;

en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y  $NR^e$ ; y

$R^8$  y  $R^9$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

$R^8$  y  $R^9$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ .

En diversas realizaciones, los compuestos de fórmula (VI) se corresponden en estructura con la fórmula (VII).



(VII)

En la fórmula (VII),  $Ar^2$  es como se trata anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II).

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (VII):

en la que  $R^2$  y  $R^{2a}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;

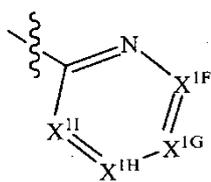
$G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OR^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

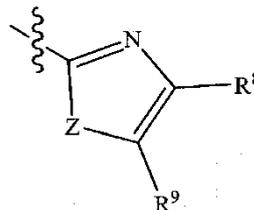
$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ; y

Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



(iii-1)



(iii-2)

X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son CR<sup>4</sup>, CR<sup>5</sup>, CR<sup>6</sup> y CR<sup>7</sup>, respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son N; en las que

5 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>;

en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y NR<sup>e</sup>; y

15 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o

20 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>.

## 20 Ejemplos

Abreviaturas: APCI para ionización química a presión atmosférica; Cbz-O-Su para *N*-(benciloxycarbonilo)succinimida; DIAD para diisopropilazodicarboxilato; DMF para *N,N*-dimetilformamida; DMSO para sulfóxido de dimetilo; EDCI para clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; ESI para ionización por electropulverización; Et para etilo; EtOH para etanol; HOAc para ácido acético; HPLC para cromatografía líquida de alta resolución; iPr para isopropilo; CL-EM para cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas; PG para grupo protector; Ph para fenilo; PhthH para ftalimida; PPh<sub>3</sub> para trifenilfosfina; psi para libras por pulgada cuadrada; RP-HPLC para HPLC de fase inversa; y R<sub>t</sub> para tiempo de retención.

## Detalles sintéticos

30 Se incluyen datos analíticos ya sea en las ilustraciones de los procedimientos generales o en las tablas de los ejemplos. A menos que se establezca de otro modo, todos los datos de RMN <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C se recogieron en un instrumento Varian Mercury Plus 400 MHz o Bruker DRX 400 MHz; los desplazamientos químicos se citan en partes por millón (ppm). Los datos analíticos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) son o bien detallados dentro de los experimentos o citados en la tabla de las condiciones de HPLC y CL-EM, usando la letra minúscula del método (Tabla 3).

35 Tabla 3. Condiciones de HPLC y CL-EM

Método	Condiciones
	A menos que se indique lo contrario, la fase móvil A fue acetato de amonio 10 mM, la fase móvil B fue acetonitrilo de calidad para HPLC para los métodos de purificación descritos en la Tabla 4.
a	30 % al 95 % de B durante 2,0 minutos; 95 % de B durante 1,5 minutos a 1,0 ml/minuto; UV λ = 210-360 nm; columna Vydac® Genesis® C8, 4 μm, 30×4,6 mm; ESI +va/-va.
b	10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso a 2 ml/minuto; columna C8, 2×50 mm a 55 °C; APCI +va.

**Lista de procedimientos generales**

Procedimiento general A: **Formación de heteroarilamina a partir de un haloheteroareno**

Procedimiento general B: **Formación de cianoguanidina a partir de un isotiocianato**

Procedimiento general C: **Formación de cianoguanidina a partir de *N*-ciano-carbamimidato**

5      Procedimiento general D: **Formación de heteroarilamina a partir de un haloheteroareno y una *N*-cianoguanidina-amina**

Los esquemas sintéticos generales que se utilizaron para construir los compuestos desvelados en la presente solicitud se describen a continuación en los (Esquemas 1 y 2).

Los códigos de letras del procedimiento general constituyen una ruta de síntesis hacia el producto final.

10    **Procedimiento general A: Formación de heteroarilamina a partir de un haloheteroareno**

Se añade el haloheteroareno (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) a la amina (1 equivalente) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o 1-propanol, preferentemente 1-propanol). La mezcla se agita a 25-170 °C (preferentemente a temperatura ambiente). Puede usarse un baño de aceite o un horno microondas para calentar si fuera necesario durante 0,3-18 horas (preferentemente 0,3 o 6 horas). El producto se purifica por cromatografía o por filtración del precipitado.

15    **Ilustración del Procedimiento general A**

Preparación de 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-1,3-benzoxazol

20    A temperatura ambiente, se añadió 2-clorobenzoxazol (1,81 ml, 15,60 mmoles) a una disolución de 2-isopropilpiperazina (2,00 g, 15,60 mmoles) en diclorometano (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de diluirse con salmuera. La fase orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío antes de purificar el producto por cromatografía en gel de sílice usando 3 % de metanol en diclorometano dando el compuesto del título (1,69 g, 6,89 mmoles): <sup>1</sup>HMRN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,79 (t, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,95 (m, 6H); RP-HPLC (Método a) R<sub>t</sub> 1,00 minuto; EM (ESI) *m/z* 246 (M+H)<sup>+</sup>.

25    **Procedimiento general B: Formación de cianoguanidina a partir de un isotiocianato**

30    A temperatura ambiente, se añade el isotiocianato (1,0 - 1,2 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) a una suspensión de hidrógeno cianamida de sodio (1,0 - 1,2 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o etanol, preferentemente *N,N*-dimetilformamida). La mezcla se deja con agitación a temperatura ambiente durante 0,2-4,0 horas (preferentemente 0,5 horas) antes de la adición de dicloruro de cinc (0-1 equivalentes, preferentemente 1 equivalente o 0 equivalentes). A temperatura ambiente, se premezcla clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,0-1,2 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes) con la amina (1,0 equivalente) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o etanol, preferentemente *N,N*-dimetilformamida) antes de añadir a la reacción gota a gota. La reacción se deja con agitación a temperatura ambiente durante 1-18 horas (preferentemente 6 horas). Para reacciones que contienen dicloruro de cinc, la reacción se reparte con disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano o acetato de etilo, preferentemente diclorometano) y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio o sulfato de magnesio antes de filtrar. El disolvente se elimina a vacío antes de purificar el (los) producto(s) por cromatografía.

35    **Ilustración del Procedimiento general B**

40    Ejemplo 1.4 Preparación de 4-(1,3-benzoxazol-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

45    Se disolvió hidrógeno cianamida de sodio (0,026 g, 0,41 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y se añadió la disolución de 1-isotiocianato-2-metilbenceno (0,061 g, 0,41 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo un flujo de nitrógeno continuo durante 20 minutos, y se añadió gota a gota la disolución de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,079 g, 0,41 mmoles) y 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-1,3-benzoxazol (0,1 g, 0,41 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La agitación a temperatura ambiente continuó durante otras 3 horas; la mezcla se concentró, y el residuo se sometió a purificación por HPLC de fase inversa en una columna Hyperprep™ HS C18, 8 μm, 250 × 21,2 mm; 20 % de acetonitrilo-acetato de amonio 50 mM durante 1 minuto, 40-70 % de acetonitrilo-acetato de amonio 50 mM durante 30 minutos, 60-100 % de acetonitrilo durante 1 minuto, 100 % de acetonitrilo durante 5 minutos, 25 ml/minuto. El producto se aisló por liofilización de las fracciones deseadas dando el compuesto del título (0,027 mg, 0,067 mmoles) como un sólido blanquecino: <sup>1</sup>HMRN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 7.42 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23-7.02 (m, 6H), 4.27 (d, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.3 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), RP-HPLC (Method a) R<sub>t</sub> 1.97 minutes; MS (ESI) *m/z* 403 (M+H)<sup>+</sup>.

**Procedimiento general C: Formación de cianoguanidina a partir de un N-ciano-carbamimidato**

Se agita una mezcla de una diamina cíclica (1,0 equivalente) y *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (1,0 equivalente) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano) durante 4-24 horas. La fase orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra dando la amina cíclica monoprotegida.

Se disuelven la amina cíclica monoprotegida (1,0 equivalente) y el *N*-ciano-*N*-Ar<sup>1</sup>-carbamimidato de fenilo (documento WO 2008005368) (1 equivalente) en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8-24 horas (preferentemente 16 horas) y luego se calienta a 60-75 °C (preferentemente 70 °C) durante 24-96 horas (preferentemente 72 horas). La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Se disuelve el compuesto protegido con carboxibencilo en etanol, se añade 10 % de paladio sobre carbono, y la mezcla se hidrogena bajo 20-60 psi (preferentemente 50 psi) de presión de hidrógeno durante 4-24 horas (preferentemente 16 horas). El catalizador se elimina por filtración a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentra dando la amina desprotegida en bruto. El material en bruto puede purificarse o usarse preferentemente como tal.

**Ilustración del Procedimiento general C**

Preparación de *N*-ciano-2-isopropil-*N*-(*o*-tolil)piperazin-1-carboximidamida

Se agitó una mezcla de 2-isopropilpiperazina (8 g, 62,4 mmoles) y *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (15,55 g, 62,4 mmoles) en diclorometano (200 ml) durante 16 horas. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2×100 ml) y salmuera (1×150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró dando 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de bencilo como un sólido amorfo.

Se disolvieron 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (4,75 g) y *N*-ciano-*N*-*o*-tolilcarbamimidato de fenilo (documento WO 2008005368) (4,96 g, 18,92 mmoles) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se calentó a 70 °C durante 72 horas. Se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:heptano=1:2 a acetato de etilo:heptano=2:3 durante 40 minutos) dando 4-(*N*-ciano-*N*-*o*-tolilcarbamimidoil)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (4,4 g, 55 % de rendimiento) como un sólido blanquecino: CL-EM (Método b)  $R_t = 2,04$  minutos; EM (APCI)  $m/z$  420 (M+H)<sup>+</sup>.

Se disolvió 4-(*N*-ciano-*N*-*o*-tolilcarbamimidoil)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato (4,2 g, 10 mmoles) en etanol (150 ml), se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,6 g), y la mezcla se hidrogenó bajo 50 psi de presión de hidrógeno durante 16 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró dando el compuesto del título (2,8 g, 99 % de rendimiento) como un sólido amorfo: CL-EM (Método a)  $R_t = 1,14$  minutos; EM (ESI)  $m/z$  284 (M-H)<sup>-</sup>.

**Procedimiento general D: Formación de heteroarilamina a partir de un haloheteroareno y una N-cianoguanidina-amina**

Se añade el haloheteroareno (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) a la amina (1 equivalente) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o 1-propanol, preferentemente 1-propanol) y en presencia de una amina no nucleófila (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina). La mezcla se agita a 25-120 °C (preferentemente a 78 °C). Puede usarse un baño de aceite o un horno microondas para calentar si fuera necesario durante 0,3-18 horas (preferentemente 10 horas). El producto se purifica por cromatografía.

**Ilustración del Procedimiento general D**

Ejemplo 1.10 Preparación de *N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

Se calentó la mezcla de *N*-ciano-2-isopropil-*N*-*o*-tolilpiperazin-1-carboximidamida (0,339 g, 1,19 mmoles), 2-cloroquinazolin-4-ol (0,215 g, 1,19 mmoles) y trietilamina (0,83 ml, 5,95 mmoles) en etanol a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa en una columna Hyperprep<sup>TM</sup> HS C18, 8 μm, 250×21,2 mm; 20 % de acetonitrilo- acetato de amonio 50 mM durante 1 minuto, 30-60 % de acetonitrilo-acetato de amonio 50 mM durante 30 minutos, 60-100 % de acetonitrilo durante 1 minuto, 100 % de acetonitrilo durante 5 minutos, 25 ml/minuto. El producto se aisló por liofilización de las fracciones deseadas dando el compuesto del título (0,027 g, 3,3 %) como un sólido blanco: CL-EM (Método a)  $R_t = 1,51$  minutos; EM (ESI)  $m/z$  430 (M+H)<sup>+</sup>.

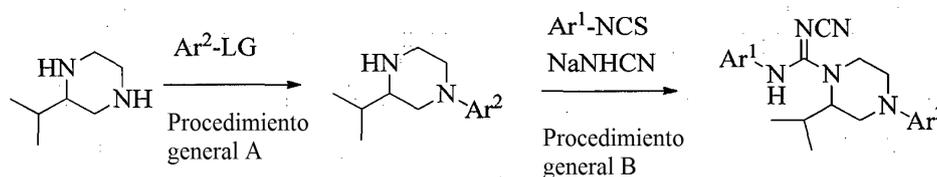
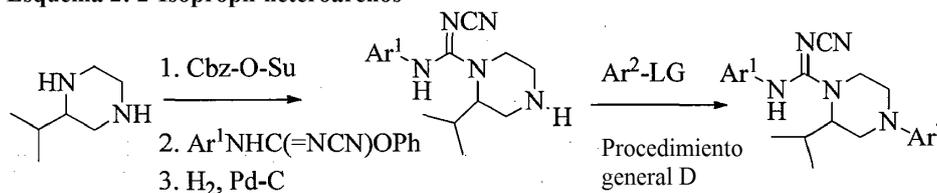
**Preparación de productos intermedios**

## Preparación de 2-isopropilpiperazina

5 Se disolvió 2-isopropilpiperazina (50 g, 409,3 mmoles) en etanol (200 ml), se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 4 g), y la mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (45,4 g, 86,5 %) como un sólido blanquecino:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,74 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 0,84 (dd, 6H).

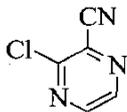
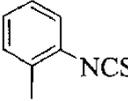
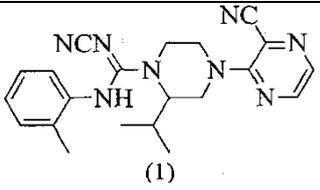
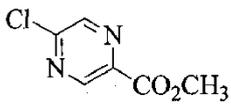
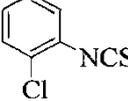
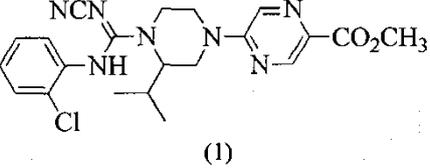
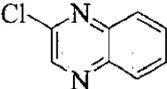
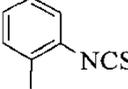
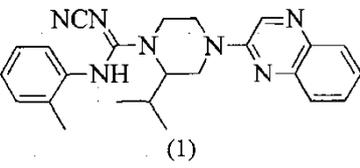
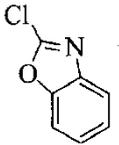
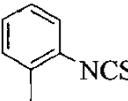
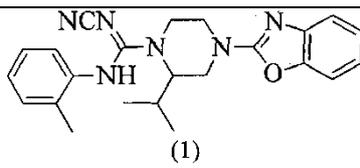
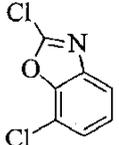
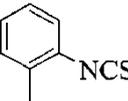
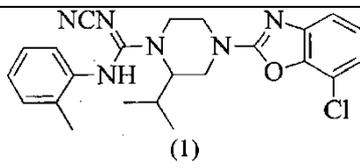
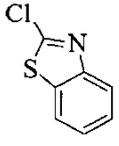
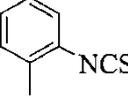
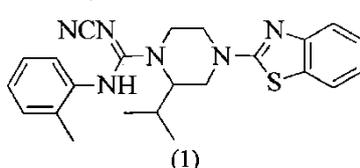
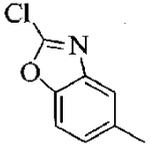
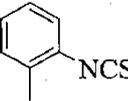
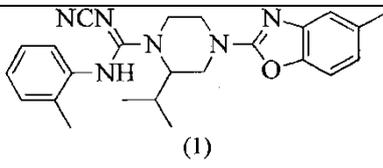
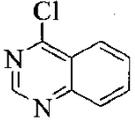
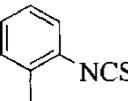
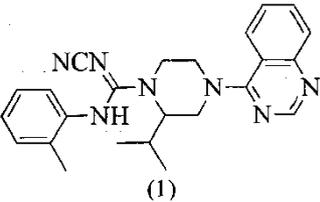
## Preparación de 2-cloroquinazolin-4-ol

10 Se trituró 2,4-dicloroquinazolina (0,6 g, 3,01 mmoles) en 2 % de NaOH (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El residuo insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se neutralizó por la lenta adición de ácido acético. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida dando el compuesto del título (0,45 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (Método a)  $R_t = 1,14$  minutos; EM (ESI)  $m/z$  179 (M-H) $^-$ .

**Esquema 1: 2-Isopropil-heteroarenos****Esquema 2: 2-Isopropil-heteroarenos**15 **Procedimiento general C**

Se prepararon los compuestos en la Tabla 4 según el Procedimiento general A seguido del Procedimiento general B como se ilustra en el Esquema 1 o según el Procedimiento general C seguido del Procedimiento general D como se ilustra en el Esquema 2.

Tabla 4: 2-Isopropilpiperazin-heteroarenos

Ej. N.º	Ar <sup>2</sup> -LG	Ar <sup>1</sup> -NCS o Ar <sup>1</sup> NHC(=NCN)OPh	Producto (Esquema de preparación)	Rt/min (método)	m/z
1.1			 (1)	1,93 (a)	387 (M-H) <sup>-</sup>
1.2			 (1)	1,56 (b)	442 (M+H) <sup>+</sup>
1.3			 (1)	1,91 (a)	412 (M-H) <sup>-</sup>
1.4			 (1)	1,97 (a)	403 (M+H) <sup>+</sup>
1.5			 (1)	2,36 (a)	437 (M+H) <sup>+</sup>
1.6			 (1)	2,20 (a)	417 (M-H) <sup>-</sup>
1.7			 (1)	2,17 (a)	417 (M+H) <sup>+</sup>
1.8			 (1)	1,95 (a)	412 (M-H) <sup>-</sup>

Ej. N.º	Ar <sup>2</sup> -LG	Ar <sup>1</sup> -NCS o Ar <sup>1</sup> NHC(=NCN)OPh	Producto (Esquema de preparación)	Rt/min (método)	m/z
1.9				2,11 (a)	400 (M-H) <sup>-</sup>
1.10				1,37 (b)	430 (M+H) <sup>+</sup>
1.11				1,65 (a)	401 (M-H) <sup>-</sup>

## Ejemplo 1.1

*N*-ciano-4-(3-cianopirazin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,98 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,00 - 7,84 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,34 - 7,03 (m, 6H), 4,65 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,20 - 3,81 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,02 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 1.2 5-[4-[*N*-(2-clorofenil)-*N'*-cianocarbamimidoil]-3-isopropilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxilato de metilo

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 4,72 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41 - 3,14 (m, 5H), 2,06 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

## Ejemplo 1.3

*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,90 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,29 - 7,04 (m, 4H), 4,81 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,24 - 3,85 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

## Ejemplo 1.4

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,16 - 8,78 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 4,27 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,21 - 3,96 (m, 3H), 3,31 - 3,15 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 - 2,03 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

## Ejemplo 1.5

4-(7-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,06 (s a, 1H), 7,31 - 7,05 (m, 7H), 4,27 (d, J = 13,9, 1H), 4,13 (m, 3H), 3,42 - 3,21 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,5, 3H), 0,90 (d, J = 6,7, 3H).

## Ejemplo 1.6

4-(1,3-benzotiazol-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,99 (s, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,03 (m, 6H), 4,23 - 3,94 (m, 4H), 3,37 - 3,32 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 1.7

5 *N*-ciano-2-isopropil-4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,92 (s a, 1H), 7,29 - 7,05 (m, 6H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,16 - 3,88 (m, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 1.8

10 *N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-carboximidamida

Ejemplo 1.9

4-(1*H*-bencimidazol-2-il)-*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

Ejemplo 1.10

*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,98 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,00 - 7,84 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,34 - 7,03 (m, 6H), 4,65 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,20 - 3,81 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,02 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 1.11

*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboximidamida

20 **Lista de procedimientos generales**

Procedimiento general E: **Formación de aril y heteroarilcarbamidatoatos de sodio a partir de un isotiocianato**

Procedimiento general F: **Formación de *N*-ciano-*N*-arilcarbamidato de fenilo o *N*-ciano-*N*-heteroarilcarbamidato de fenilo**

25 Procedimiento general G: **Formación de (piperazin-1-il)heteroarilo a partir de un piperazina y haloheteroarilo**

Procedimiento general H: **Acoplamiento cruzado de una piperazina y haloheteroarilo para formar un (piperazin-1-il)heteroarilo**

30 Procedimiento general I: **Formación de (piperazin-1-il)bencimidazoles a partir de 2-clorobencimidazoles y piperazinas con irradiación microondas**

Procedimiento general J: **Formación de (2-piperazin-1-il sustituido)heteroarilos**

Procedimiento general K: **Formación de cianoguanidinas a partir de sales de sodio de ácido aril o heteroarilcarbamidatoico reaccionado con (piperazin-1-il)heteroarilo**

35 Los esquemas sintéticos generales que se utilizaron para construir los compuestos desvelados en la presente solicitud se describen a continuación en los (Esquemas 3 a 11).

**Procedimiento general E: Formación de aril y heteroaril carbamidatoatos de sodio a partir de un isotiocianato**

40 A temperatura ambiente, se disuelve sodio (1,0-1,2 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) en etanol. Entonces se añaden la cianamida (1,0 - 1,2 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) y el isotiocianato (1,0-1,2 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente). La mezcla se deja con agitación a temperatura ambiente durante 8-36 horas (preferentemente 15 horas). La concentración a sequedad suministra las sales de sodio de ácido aril o heteroarilcarbamidatoico.

**Ilustraciones del Procedimiento general E**

Preparación de *N*-ciano-*N*-(2-metilfenil)carbamidatoato de sodio (Ejemplo E1)

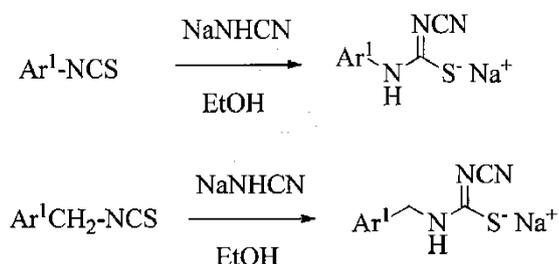
Se disolvió sodio (0,16 g, 6,7 mmoles) en etanol (15 ml), y entonces se añadieron cianamida (0,28 g, 6,7 mmoles) y 1-isotiocianato-2-metilbenceno (1 g, 6,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces a sequedad proporcionando 1,43 g, 100 % del compuesto del título como un sólido blanco. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

## 5 Preparación de productos intermedios

Preparación de 3-*tert*-butil-5-isotiocianato-1-metil-1*H*-pirazol

A una suspensión de 3-*tert*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (0,78 g, 5,1 mmoles) y carbonato de potasio (2,1 g, 15,3 mmoles) en acetona (40 ml) se añadió tiosfogeno (1,47 g, 12,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y entonces se añadieron agua (70 ml) y acetato de etilo (70 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezcla de hexano:acetato de etilo (10:1) proporcionando 580 mg, 58 % del compuesto del título como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,27(s, 9H), 3,76(s, 3H), 6,09(s, 1H).

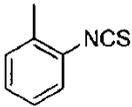
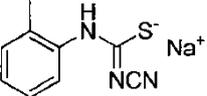
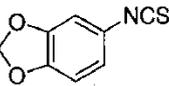
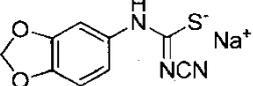
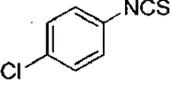
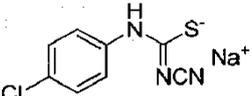
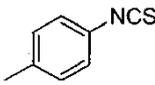
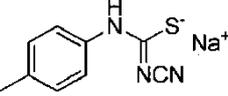
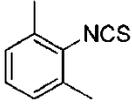
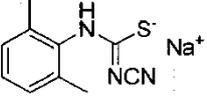
## 15 Esquema 3: Sales de sodio de ácido aril y heteroaril carbamimidotioico y sales de sodio de ácido arilalquil y heteroarilalquilcarbamimidotioico



Procedimiento general E

Se prepararon los compuestos en la Tabla 5 según el Procedimiento general E como se ilustra en el Esquema 3.

20 **Tabla 5: Sales de sodio de ácido aril y heteroarilcarbamimidotioico y sales de sodio de ácido arilalquil y heteroarilalquilcarbamimidotioico**

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> -NCS o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NCS	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	Nombre
E1			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -(2-metilfenil)carbamimidotioato de sodio
E2			<i>N</i> -1,3-benzodioxol-3-il- <i>N</i> '-cianocarbamimidotioato de sodio
E3			<i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N</i> '-cianocarbamimidotioato de sodio
E4			<i>N</i> '-ciano- <i>N</i> -(4-metilfenil)carbamimidotioato de sodio
E5			<i>N</i> '-ciano- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)carbamimidotioato de sodio

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> -NCS o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NCS	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	Nombre
E6			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -(2-metoxifenil)carbamidotioato de sodio
E7			<i>N</i> -(2-clorofenil)- <i>N</i> -cianocarbamidotioato de sodio
E8			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -(3-fluorofenil)carbamidotioato de sodio
E9			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -(2-fluorofenil)carbamidotioato de sodio
E10			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -(3-metilfenil)carbamidotioato de sodio
E11			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -(4-fluorofenil)carbamidotioato de sodio
E12			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)fenil]carbamidotioato de sodio
E13			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]carbamidotioato de sodio
E14			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -(2-isopropilfenil)carbamidotioato de sodio
E15			<i>N</i> -(2-terc-butoxifenil)- <i>N</i> -cianocarbamidotioato de sodio
E16			<i>N</i> -(3-clorofenil)- <i>N</i> -cianocarbamidotioato de sodio
E17			<i>N</i> -ciano- <i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)carbamidotioato de sodio

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> -NCS o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NCS	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	Nombre
E18			<i>N</i> -(2-cloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> -cianocarbamidato de sodio
E19			<i>N</i> '-ciano- <i>N</i> -(5-fluoro-2-metilfenil)carbamidato de sodio
E20			<i>N</i> '-ciano- <i>N</i> -(4-fluoro-2-metilfenil)carbamidato de sodio
E21			<i>N</i> '-ciano- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metilfenil)carbamidato de sodio
E22			<i>N</i> '-ciano- <i>N</i> -(4,5-difluoro-2-metilfenil)carbamidato de sodio
E23			<i>N</i> '-ciano-(2-metilbencil)carbamidato de sodio
E24			<i>N</i> -(3- <i>terc</i> -butil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> '-cianocarbamidato de sodio

**Procedimiento general F: Formación de *N*'-ciano-*N*-arilcarbamidato de fenilo o *N*'-ciano-*N*-heteroarilcarbamidato de fenilo**

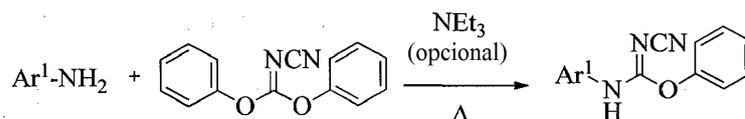
5 A una mezcla de heteroarilamina o arilamina (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) y cianoimidocarbonato de difenilo (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) se añaden un disolvente (por ejemplo, acetonitrilo) y una base de amina terciaria opcional (por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina, 0,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente). La mezcla se agita a 25-100 °C (preferentemente a 81 °C) durante 4-36 horas (preferentemente 15 horas). La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica por cromatografía.

10 **Ilustración del Procedimiento general F.**

Preparación de *N*'-ciano-*N*-(4-metilpiridin-3-il)imidocarbamato de fenilo (Ejemplo F1)

15 A una mezcla de 4-metilpiridin-3-amina (3 g, 27,7 mmoles) y cianoimidocarbonato de difenilo (6,6 g, 27,7mmol) se añadió acetonitrilo (30 ml) y trietilamina (2,8 g, 27,7 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y entonces se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano:metanol (100:1) proporcionando 2,7 g, 38 % del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,33(s, 3H), 7,17-7,53 (m, 6H), 8,36-8,45 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,63 (s a, 1H).

**Esquema 4: Formación de *N*'-ciano-*N*-arilcarbamidato de fenilo o *N*'-ciano-*N*-heteroarilcarbamidato de fenilo**



Se prepararon los compuestos en la Tabla 6 según el Procedimiento general F como se ilustra en el Esquema 4.

**Tabla 6: N'-ciano-N-arylcarbamimidatos de fenilo y N'-ciano-N-heteroarilcarbamimidatos de fenilo**

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> -NH <sub>2</sub>	Ar <sup>1</sup> -NH-C(=NCN)OPh
F1		
F2		
F3		

#### 5 Ejemplo F1

N'-ciano-N-(4-metilpiridin-3-il)carbamimidato de fenilo

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,33(s, 3H), 7,17-7,53 (m, 6H), 8,36-8,45 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,63 (s a, 1H).

#### Ejemplo F2

N'-ciano-N-(2-metilpiridin-3-il)carbamimidato de fenilo

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,51 (s, 3H), 7,18-7,54 (m, 6H), 7,84 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*= 4Hz, 1H), 10,65 (s a, 1H).

#### Ejemplo F3

N'-ciano-N-(2-metilfenil)carbamimidato de fenilo (preparado sin una base de amina terciaria)

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,31 (s, 3H), 7,19 - 7,28 (m, 4H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 10,49 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 252 (M+1)<sup>+</sup>.

### Procedimiento general G: Formación de (piperazin-1-il)heteroarilo a partir de una piperazina y haloheteroarilo

20 Se combinan el haloheteroarilo (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente), base de amina terciaria (por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina, preferentemente diisopropiletilamina) (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) y piperazina (1 equivalente) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o 1-propanol, preferentemente *N,N*-dimetilformamida), y la mezcla se agita a 25-170 °C (preferentemente a temperatura ambiente) durante 4-36 horas (preferentemente 15 horas). Los volátiles se eliminan a vacío, y se añade agua. El producto se purifica por cromatografía o por filtración del precipitado.

#### 25 Ilustración del Procedimiento general G

Preparación de 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina (Ejemplo G1)

30 Se mezclaron 2-cloroquinoxalina (0,38 g, 1,5 mmoles), 2-isopropilpiperazina (200 mg, 1,5 mmoles) y diisopropiletilamina (200 mg, 1,5 mmoles) en dimetilformamida (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se eliminaron los volátiles a presión reducida, y se añadió agua (100 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con dietil éter proporcionando 250 mg, 65 % del compuesto del título como un sólido gris claro. EM (ESI) *m/z* 257,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación de productos intermedios**

## Preparación de 2-sec-butilpiperazina

Etapa A: *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicilisoleucinato de metilo

5 A una suspensión de clorhidrato de isoleucinato de metilo (360 mg, 2 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (385 mg, 2,2 mmoles), trietilamina (0,9 ml, 0,9 mmoles) y TBTU (770 mg, 2,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces se concentró a sequedad. El residuo se recogió en una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:1, 20 ml) y luego se lavó secuencialmente con 5 % de disolución acuosa de ácido cítrico, carbonato de potasio acuoso y finalmente con salmuera. La fase orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice eluyendo con mezcla de hexano:acetato de etilo (1:1). Se combinaron las fracciones que contenían el compuesto del título y se concentraron a sequedad proporcionando 550 mg, 92 % del compuesto del título como un sólido marrón claro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,70-0,92 (m, 6H), 1,10-1,19 (m, 1H); 1,30-1,42 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,75-1,85 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,55-3,74 (m, 3H), 4,24-4,40 (m, 1H); 6,90-7,00 (m, 1H); 7,90-8,00 (m, 1H).

## Etapa B: clorhidrato de glicilisoleucinato de metilo

15 A una disolución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicilisoleucinato de metilo (550 mg, 1,82 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió una disolución al 33 % de ácido clorhídrico en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida a sequedad. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco 430 mg, 98 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,74-0,94 (m, 6H), 1,15-1,23 (m, 1H), 1,32-1,38 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 3,50-3,75 (m, 5H), 4,28-4,42 (m, 1H), 8,20 (s a, 3H), 8,72-8,80 (m, 1H).

## 20 Etapa C: 3-sec-butilpiperazin-2,5-diona

Se disolvió clorhidrato de glicilisoleucinato de metilo (8,3 g, 0,03 moles) en etanol (50 ml) y se añadió trietilamina (15 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas y luego se concentró. El sólido residual se lavó con agua (30 ml) y dietil éter (50 ml), y se secó proporcionando 2,5 g, 42 % del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,90 (m, 6H), 1,15-1,22 (m, 1H), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 3,54-3,74 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H); 7,95-8,02 (m, 1H); 8,10-8,16 (m, 1H).

## Etapa D: 2-sec-butilpiperazina

30 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (4,6 g, 0,13 moles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se añadió 3-sec-butilpiperazin-2,5-diona (2,8 g, 0,016 moles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una disolución de hidróxido sódico (1 M, 10 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró, y el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo 0,9 g, 80 % y se usó sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z* 144,3 (M+1)<sup>+</sup>.

## Preparación de 2-ciclohexilpiperazina

Etapa A: {[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicil]amino}(ciclohexil)acetato de metilo

35 Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicilisoleucinato de 2 metilo haciendo variaciones no críticas usando clorhidrato de amino(ciclohexil)acetato de metilo en lugar de clorhidrato de isoleucinato de metilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 1,48 g, 99 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,95-1,10 (m, 3H); 1,15-1,25 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 3H), 3,50-3,62 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,12-4,20 (m, 1H); 6,90-6,95 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H).

## 40 Etapa B: clorhidrato de ciclohexil(glicilamino)acetato de metilo

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación de clorhidrato de glicilisoleucinato de metilo haciendo variaciones no críticas usando {[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicil]amino}(ciclohexil)acetato de metilo en lugar de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicilisoleucinato de metilo. El producto se obtuvo como un sólido blanco, 1,2 g, 99 %. EM (ESI) *m/z* 229,4 (M+1)<sup>+</sup>.

## 45 Etapa C: 3-Ciclohexilpiperazin-2,5-diona

50 Se sintetizó el compuesto según el procedimiento descrito para la preparación de 3-sec-butilpiperazin-2,5-diona haciendo variaciones no críticas usando clorhidrato de ciclohexil(glicilamino)acetato de metilo en lugar de clorhidrato de glicilisoleucinato de metilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 460 mg, 70 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,05-1,25 (m, 5H), 1,50-1,66 (m, 3H), 1,67-1,80 (m, 3H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,80 (d, *J*=18 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H).

## Etapa D: 2-ciclohexilpiperazina

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación de 2-sec-butilpiperazina haciendo variaciones no críticas usando 3-ciclohexilpiperazin-2,5-diona en lugar de 3-sec-butilpiperazin-2,5-diona. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 320 mg, 83 %. EM (ESI)  $m/z$  169,2 (M+1)<sup>+</sup>.

## 5 Preparación de 2-(ciclohexilmetil)piperazina

Etapa A: *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicil-3-ciclohexilalaninato de metilo

10 Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicilisoleucinato de 2 metilo haciendo variaciones no críticas usando clorhidrato de 3-ciclohexilalaninato de metilo en lugar de clorhidrato de isoleucinato de metilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 0,68 g, 94 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,80-0,92 (m, 2H); 1,10-1,23 (m, 3H); 1,25-1,32 (m, 1H); 1,38 (s, 9H), 1,50-1,60 (m, 2H); 1,62-1,81 (m, 5H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,30-4,48 (m, 1H), 6,85-6,96 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H).

## Etapa B: clorhidrato de glicil-3-ciclohexilalaninato de metilo

15 Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación de clorhidrato de glicilisoleucinato de metilo haciendo variaciones no críticas usando *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicil-3-ciclohexilalaninato de metilo en lugar de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicilisoleucinato de metilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 430 g, 99 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,85-0,94 (m, 2H), 1,10-1,26 (m, 3H), 1,30-1,35 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 5H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,30-4,40 (m, 1H); 8,08 (s a, 3H), 8,75-8,80 (m, 1H).

## 20 Etapa C: 3-(ciclohexilmetil)piperazin-2,5-diona

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación de 3-sec-butilpiperazin-2,5-diona haciendo variaciones no críticas usando clorhidrato de glicil-3-ciclohexilalaninato de metilo en lugar de clorhidrato de glicilisoleucinato de metilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 460 mg, 70 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,80-0,90 (m, 2H), 1,10-1,28 (m, 3H), 1,42-1,56 (m, 3H), 1,55-1,72 (m, 5H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,82 (d, *J*=18 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H).

## Etapa D: 2-(ciclohexilmetil)piperazina

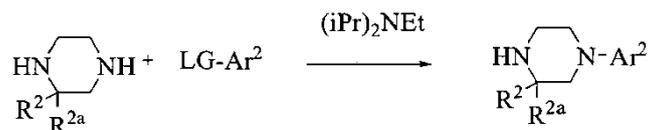
Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación de 2-sec-butilpiperazina haciendo variaciones no críticas usando 3-(ciclohexilmetil)piperazin-2,5-diona en lugar de 3-sec-butilpiperazin-2,5-diona. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 150 mg, 70 %. EM (ESI)  $m/z$  183,3 (M+1)<sup>+</sup>.

## 30 Preparación de 2-cloro-8-(trifluorometil)quinoxalina

Se sometieron a reflujo 3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (4,4 g, 25 mmoles) y 2-oxoacetato de etilo (2,7 g, 27 mmoles) en etanol (50 ml) durante la noche. La mezcla se enfrió y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se sometió a reflujo durante la noche en oxocloruro de fósforo (30 ml), y entonces la mezcla de reacción se concentró. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 M, 20 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo proporcionando 1,4 g, 35 % del compuesto del título como un sólido marrón. EM (ESI)  $m/z$  233,4 (M+1)<sup>+</sup>.

## Preparación de 2-cloro-7-fluoroquinoxalina

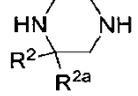
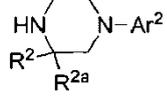
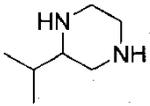
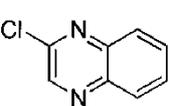
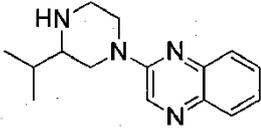
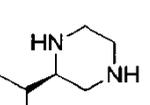
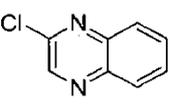
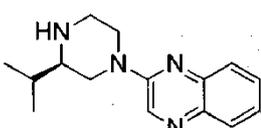
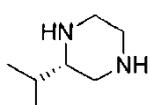
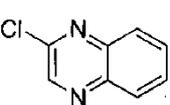
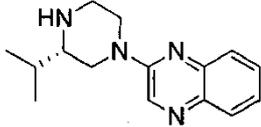
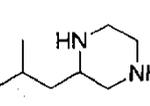
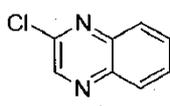
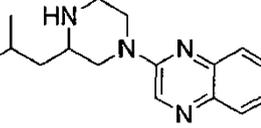
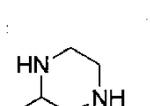
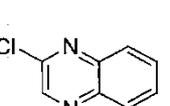
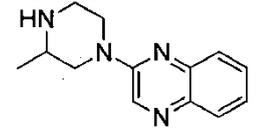
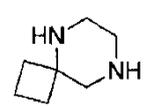
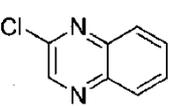
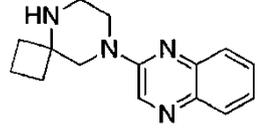
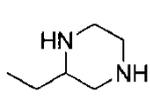
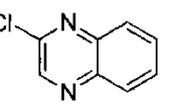
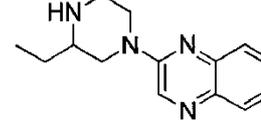
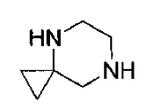
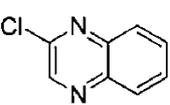
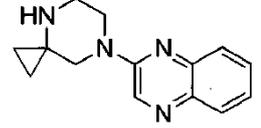
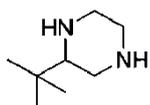
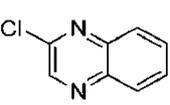
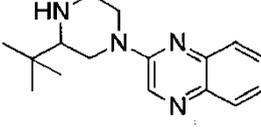
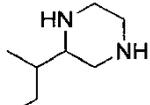
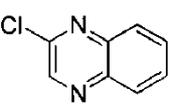
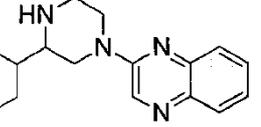
40 El compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito para la preparación de 2-cloro-8-(trifluorometil)quinoxalina haciendo variaciones no críticas usando 4-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de 3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina. El compuesto del título se obtuvo en mezcla con subproducto 2-cloro-6-fluoroquinoxalina (1:1) como un aceite amarillo, 1,5 g, 55 %. EM (ESI)  $m/z$  183,5 (M+1)<sup>+</sup>.

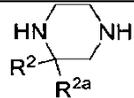
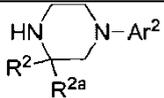
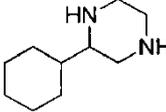
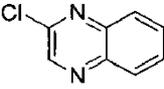
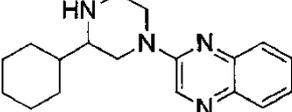
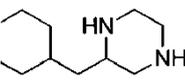
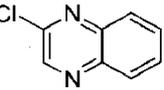
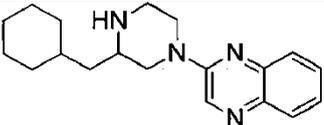
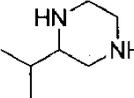
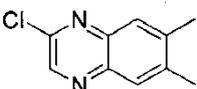
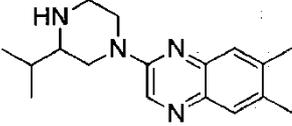
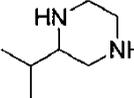
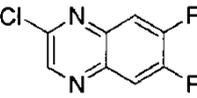
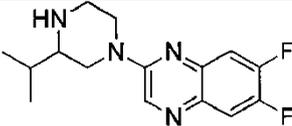
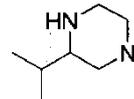
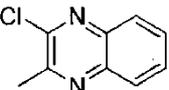
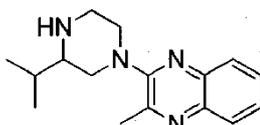
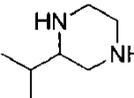
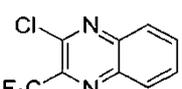
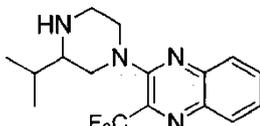
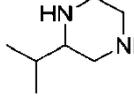
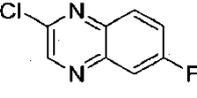
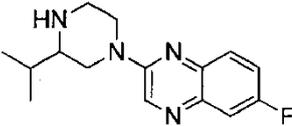
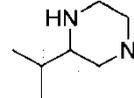
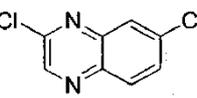
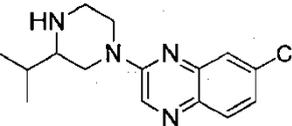
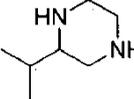
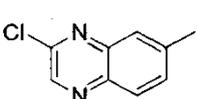
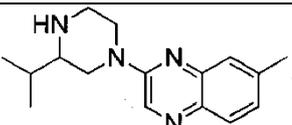
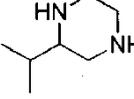
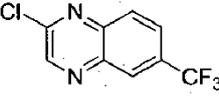
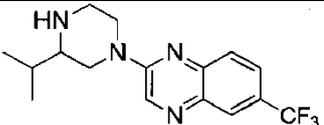
**Esquema 5: Formación de (piperazin-1-il)heteroarilo a partir de un piperazina y haloheteroarilo**

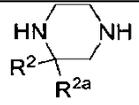
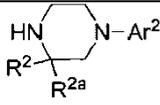
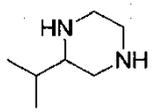
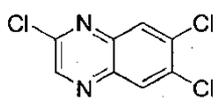
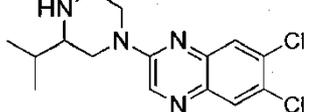
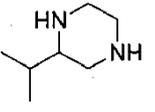
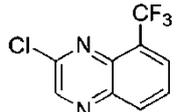
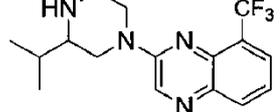
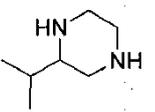
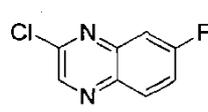
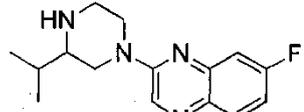
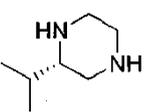
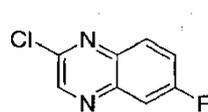
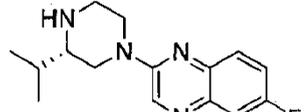
Se prepararon los compuestos en la Tabla 7 según el Procedimiento general G como se ilustra en el Esquema 5.

45

**Tabla 7: (piperazin-1-il)heteroarilo**

Ej. N.º		Ar <sup>2</sup> -LG		<i>m/z</i> (ESI)
G1				257,1 (M+H) <sup>+</sup>
G2				257,3 (M+H) <sup>+</sup>
G3				257,3 (M+H) <sup>+</sup>
G4				271,2 (M+H) <sup>+</sup>
G5				
G6				
G7				
G8				
G9				
G10				

Ej. N.º		Ar <sup>2</sup> -LG		m/z (ESI)
G11				
G12				
G13				285,0 (M+H) <sup>+</sup>
G14				293,2 (M+H) <sup>+</sup>
G15				271,4 (M+H) <sup>+</sup>
G16				324,1 (M+H) <sup>+</sup>
G17				275,3 (M+H) <sup>+</sup>
318				291,4 (M+H) <sup>+</sup>
G19				271,3 (M+H) <sup>+</sup>
G20				325,2 (M+H) <sup>+</sup>

Ej. N.º		Ar <sup>2</sup> -LG		m/z (ESI)
G21				326,8 (M+H) <sup>+</sup>
G22				325,4 (M+H) <sup>+</sup>
G23				275,5 (M+H) <sup>+</sup>
G24				275,2 (M+H) <sup>+</sup>

Ejemplo G1

2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina

Ejemplo G2

5 2-[(3*R*)-3-isopropilpiperazin-1-il]quinoxalina

Ejemplo G3

2-[(3*S*)-3-isopropilpiperazin-1-il]quinoxalina

Ejemplo G4

2-(3-isobutilpiperazin-1-il)quinoxalina

10 Ejemplo G5

2-(3-metilpiperazin-1-il)quinoxalina

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,36 (d, *J*=6,4Hz, 3H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,18-3,54 (m, 3H), 4,61 (d, *J*=13,6Hz, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,86 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,89(s, 1H), 9,85 (s a, 1H).

Ejemplo G6

15 2-(5,8-diazaespiro[3.5]non-8-il)quinoxalina

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,70-1,86 (m, 5H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,60-3,78 (m, 4H), 7,30-7,42 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,80-7,88 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo G7

2-(3-etilpiperazin-1-il)quinoxalina

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,00-1,14 (m, 3H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H); 7,85-7,93 (m, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo G8

2-(4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)quinoxalina

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,68 (s a, 4H), 1,74 (s a, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,64 (s a, 2H), 3,70-7,85 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 1H), 8,54 (s a, 1H).

Ejemplo G9

5 2-(3-*terc*-butilpiperazin-1-il)quinoxalina

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,94 (s, 9H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,90 (s a, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,76-7,85 (m, 1H), 8,54 (s., 1H).

Ejemplo G10

10 2-(3-*sec*-butilpiperazin-1-il)quinoxalina

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,95-1,01 (m, 1H), 1,04-1,14 (m, 3H), 1,15-1,20 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 2H), 2,68-1,77 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 2H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,48-4,56 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 8,59 (s a, 1H).

Ejemplo G11

15 2-(3-ciclohexilpiperazin-1-il)quinoxalina

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,10-1,25 (m, 5H), 1,40,1,78 (m, 1H), 1,70,1,76, (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 4H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 2H), 4,36-4,44 (m, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 8,45-8,53 (s, 1H).

Ejemplo G12

20 2-[3-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]quinoxalina

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,92-1,04 (m, 2H), 1,22-1,39 (m, 6H), 1,65-1,85 (m, 5H), 2,16-2,22 (m, 1H), 2,46-2,53 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 2H), 4,35-3,76 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,58 (s a., 1H).

Ejemplo G13

25 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-6,7-dimetilquinoxalina

Ejemplo G14

6,7-difluoro-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina

Ejemplo G15

2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-3-metilquinoxalina

30 Ejemplo G16

2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)quinoxalina

Ejemplo G17

6-fluoro-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina

Ejemplo G18

35 7-cloro-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina

Ejemplo G 19

2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-7-metilquinoxalina

Ejemplo G20

2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinoxalina

40 Ejemplo G21

6,7-dicloro-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina

Ejemplo G22

2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-8-(trifluorometil)quinoxalina

Ejemplo G23

7-fluoro-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina

5 Ejemplo G24

6-fluoro-2-[(3S)-3-isopropilpiperazin-1-il]quinoxalina

**Procedimiento general H: Acoplamiento cruzado de una piperazina y haloheteroarilo para formar un (piperazin-1-il)heteroarilo**

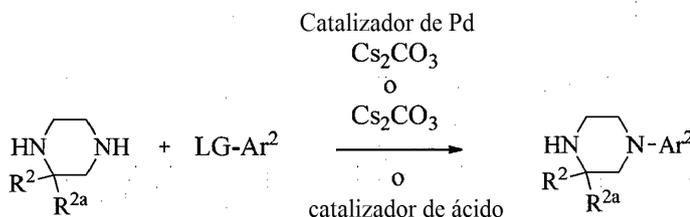
10 Se disuelven el haloheteroarilo (1,0 equivalente) y piperazina (1-1,5 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes) en un disolvente, tal como acetonitrilo. Se añaden una base, tal como carbonato de cesio (1,5-3,0 equivalentes, preferentemente 2,0 equivalentes), y un catalizador, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0-5 % en moles, preferentemente 0 o 2,0 % en moles), y la mezcla se calienta de 25-82 °C (preferentemente 80-82 °C) durante la noche. Los volátiles se eliminan a presión reducida, y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica cromatográficamente.

15 **Ilustración del Procedimiento general H**

Preparación de 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinolina (Ejemplo H1)

20 Se disolvió 2-bromoquinolina (300 mg, 1,44 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió 2-isopropilpiperazina (200 mg, 1,58 mmoles). Se añadieron carbonato de cesio (940 mg, 2,88 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, 20 mg), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo:metanol (19:1) proporcionando 140 mg, 38 % del compuesto del título como un sólido marrón. EM (ESI) *m/z* 256,2 (M+1)<sup>+</sup>.

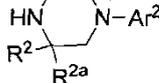
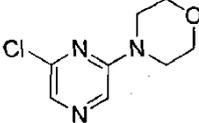
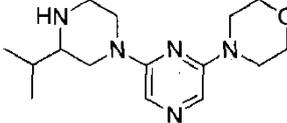
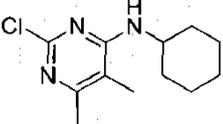
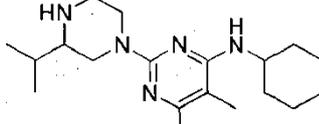
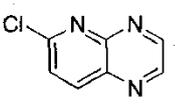
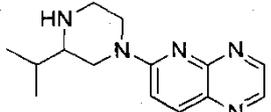
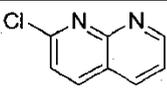
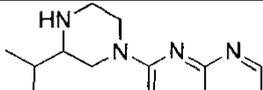
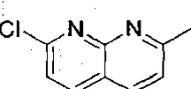
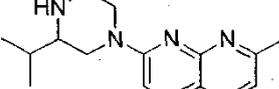
**Esquema 6: Formación de (piperazin-1-il)heteroarilo a partir de un piperazina y haloheteroarilo**



Se prepararon los compuestos en la Tabla 8 según el Procedimiento general H y el Procedimiento general I como se ilustra en el Esquema 6.

**Tabla 8: (Piperazin-1-il)heteroarilo**

Ej. N.º	Variaciones del procedimiento experimental	Ar <sup>2</sup> -LG		<i>m/z</i> (ESI)
H1	--			256,2 (M+H) <sup>+</sup>
H2	Sin Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>			257,1 (M+H) <sup>+</sup>

Ej. N.º	Variaciones del procedimiento experimental	Ar <sup>2</sup> -LG		m/z (ESI)
H3	--			292,3 (M+H) <sup>+</sup>
H4	Sin Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> o Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . Catalizador = 1 gota de HCl 5 M en dioxano			332,2 (M+H) <sup>+</sup>
H5	Sin Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>			258,3 (M+H) <sup>+</sup>
H6	Sin Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>			257,3 (M+H) <sup>+</sup>
H7	Sin Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>			271,2 (M+H) <sup>+</sup>

Ejemplo H1

2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinolina

Ejemplo H2

5 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinazolina

Ejemplo H3

4-[6-(3-isopropilpiperazin-1-il)pirazin-2-il]morfolina

Ejemplo H4

N-ciclohexil-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-5,6-dimetilpirimidin-4-amina

10 Ejemplo H5

6-(3-isopropilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazina

Ejemplo H6

2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-1,8-naftiridina

Ejemplo H7

15 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-7-metil-1,8-naftiridina

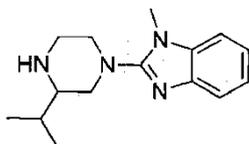
**Procedimiento general I: Formación de (piperazin-1-il)benzimidazoles a partir de 2-clorobenzimidazoles y piperazinas con irradiación microondas**

Se disuelven el 2-halobenzimidazol (1,0 equivalente) y piperazina (1-1,2 equivalentes, preferentemente 1,2 equivalentes) en un disolvente, tal como acetonitrilo. Se añade una base, tal como carbonato de cesio (1,5-

3,0 equivalentes, preferentemente 2,0 equivalentes), y la mezcla se calienta de 100-160 °C (preferentemente 150 °C) durante 1-4 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentra, y el residuo se purifica cromatográficamente.

#### Ilustración del Procedimiento general I

- 5 Preparación de 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-bencimidazol (Ejemplo I1)



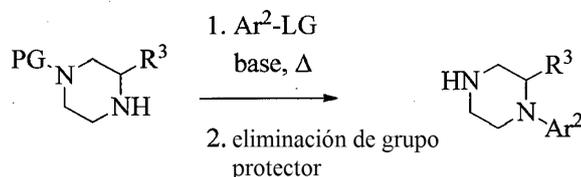
- 10 Se disolvió 2-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol (250 mg, 1,5 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron 2-isopropilpiperazina (230 mg, 1,8 mmoles) y carbonato de cesio (980 mg, 3 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó en un horno microondas (CEM, Discover®-SP con ActiVent®, 300 W máximo) a 150 °C durante 3 horas. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2×20 ml). El material en bruto se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezcla de cloroformo:metanol (20:1) proporcionando 100 mg, 26 % del compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM (ESI) *m/z* 259,6 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Preparación de productos intermedios

Preparación de 2-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol

- 15 Se disolvió 2-cloro-1*H*-bencimidazol (7,5 g, 49 mmoles) en dimetilformamida (20 ml), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral 2,16 g, 5,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después de eso se añadió yodometano (8,37 g, 59 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se añadió agua (200 ml). El sólido se recogió por filtración proporcionando 5 g, 61 % del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,79 (s, 3H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,58 (t, *J*=7,0 Hz, 2H).

#### Esquema 7: Formación de (2-piperazin-1-il sustituido)heteroarilos



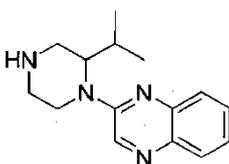
#### Procedimiento general J

Procedimiento general J: Formación de (2-Sustituido piperazin-1-il)heteroarilos

- 25 A una disolución de 3-(sustituido)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 equivalente) y haloheteroarilo (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente) en sulfóxido de dimetilo, se añade una base (preferentemente fluoruro de cesio, 1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,0 equivalente). La mezcla de reacción se agita a 25-80 °C (preferentemente 60 °C) durante 8-48 horas, entonces se vierte en agua y se extrae con un disolvente orgánico. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.
- 30 A una disolución de 3-heteroaril sustituido-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en metanol, se añade un ácido (ácido clorhídrico concentrado o ácido trifluoroacético). La mezcla de reacción se agita a 25-65 °C durante 1-4 horas. La mezcla de reacción se concentra y se reparte entre base acuosa y un disolvente orgánico. Las fases orgánicas se combinan y se concentran proporcionando el compuesto del título.

#### Ilustración del Procedimiento general J

- 35 Preparación de 2-(2-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina (Ejemplo J1)



Etapa A: 3-isopropil-4-quinoxalin-2-ilpiperazin-1-carboxilato

- 5 A una disolución de 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (830 mg, 3,6 mmoles) y 2-cloroquinaxalina (600 mg, 3,6 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (5 ml), se añadió fluoruro de cesio (550 mg, 3,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 horas, y entonces la mezcla de reacción se vertió en agua (70 ml) y se extrajo con dietil éter (2×20 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con la mezcla hexano:acetato de etilo (4:1) proporcionando 600 mg, 46 % del compuesto del título como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,84-0,90 (m, 3H), 1,16-1,25 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 4,17-4,23 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H), 8,15-7,23 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

Etapa B: 2-(2-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina

- 10 A una disolución de 3-isopropil-4-quinoxalin-2-ilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,4 mmoles) en metanol (100 ml), se añadió ácido clorhídrico (disolución acuosa al 36,5 %, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió 10 % de carbonato de potasio acuoso (100 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo (2×40 ml) proporcionando 340 mg, 94 % del compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80-0,90 (m, 3H), 1,00-1,15 (m, 3H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,55-5,65 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,15-3,30 (m, 3H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 8,56 (s, 1H).

**Procedimiento general K: Formación de cianoguanidinas a partir de sales de sodio de ácido aril o heteroarilcarbamidotioico reaccionadas con (piperazin-1-il)heteroarilo**

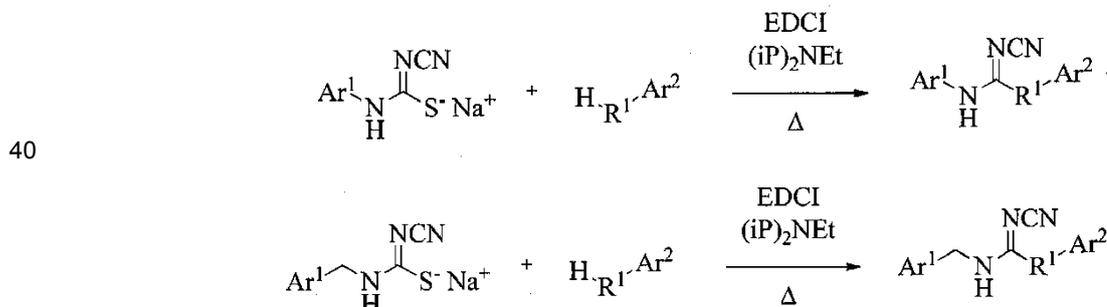
- 20 Se mezclan sal de sodio de ácido (piperazin-1-il)heteroaril (1 equivalente), aril o heteroarilcarbamidotioico (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes), clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes) y base de amina terciaria (preferentemente diisopropilamina, 1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes) en dimetilformamida, y la mezcla de reacción se agita a 25-100 °C (preferentemente 80 °C) durante 4-24 horas. Se añade agua; el precipitado se recoge por filtración, se lava y se seca. El producto en bruto se purifica cromatográficamente.

25 **Ilustración del Procedimiento general K:**

Preparación de trifluoroacetato de *N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida (Ejemplo 1.3)

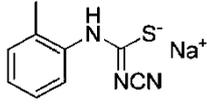
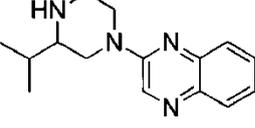
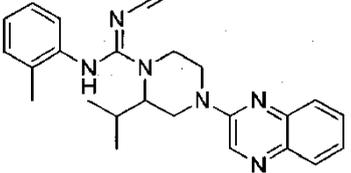
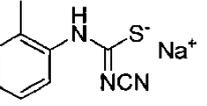
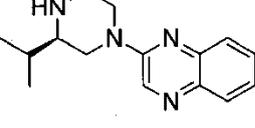
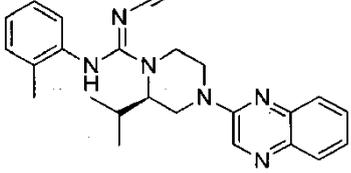
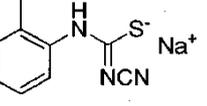
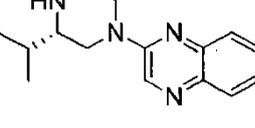
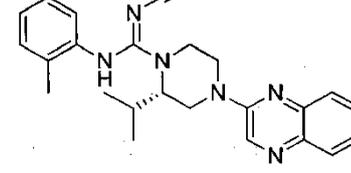
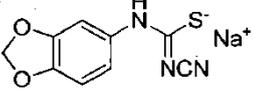
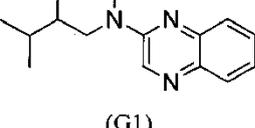
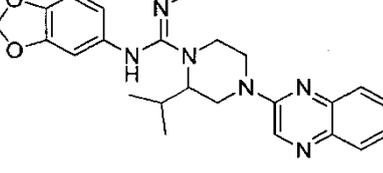
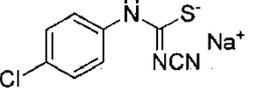
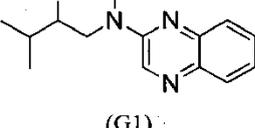
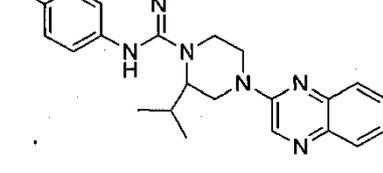
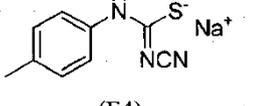
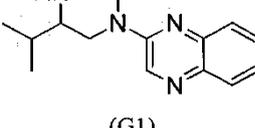
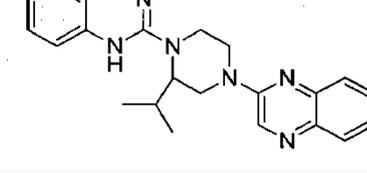
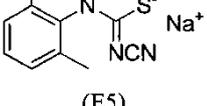
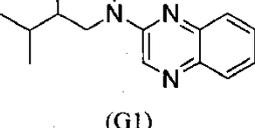
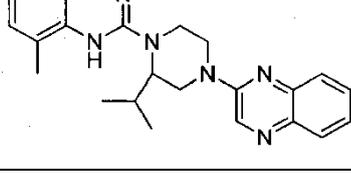
- 30 Se mezclaron 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina (250 mg, 1 mmol, Ejemplo G1), *N*-ciano-*N*-(2-metilfenil)carbamidotioato de sodio (200 mg, 1,1 mmoles, Ejemplo E1), clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (200 mg, 1,1 mmoles) y diisopropilamina (140 mg, 1,1 mmoles) en dimetilformamida (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió agua (50 ml); el precipitado se recogió por filtración, se lavó por hexano y se secó. El producto en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm × 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50 % de acetonitrilo en 0,02 % de ácido trifluoroacético/agua durante 15 minutos; 50-100 % de acetonitrilo en 0,02 % de ácido trifluoroacético/agua durante 5 minutos; caudal: 25 ml/minuto; temperatura: 25 °C; tiempo de retención = 6,12 minutos) proporcionando el compuesto del título 33 mg, 10 % como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,90 - 1,04 (m, 6H), 2,09 - 2,20 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,87 - 3,26 (m, 3H), 3,55 - 3,69 (m, 1H), 3,98 - 4,09 (m, 1H), 4,40 - 4,54 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,11 - 7,35 (m, 5H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,57 - 7,72 (m, 2H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,52 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 415,0 (M+1)<sup>+</sup>.

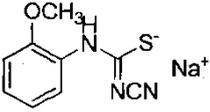
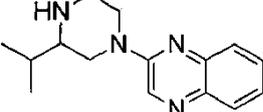
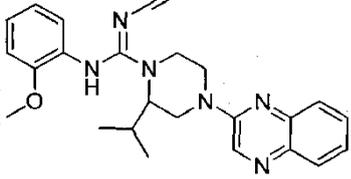
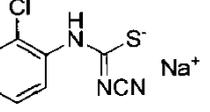
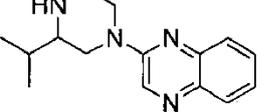
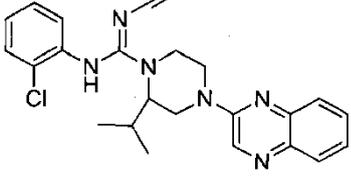
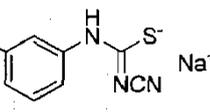
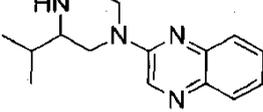
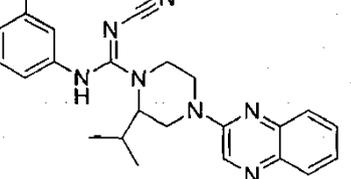
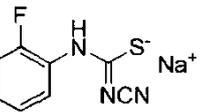
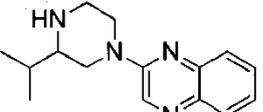
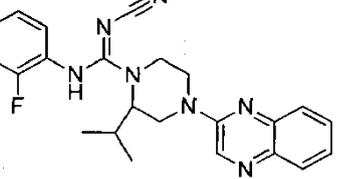
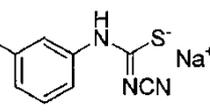
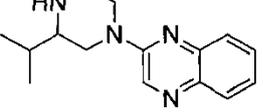
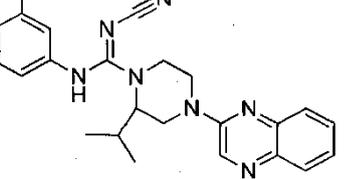
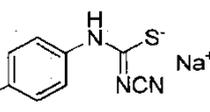
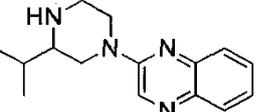
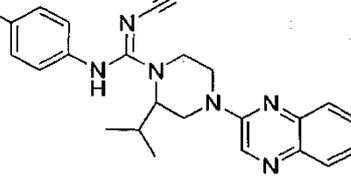
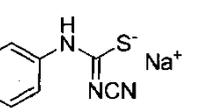
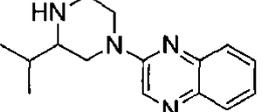
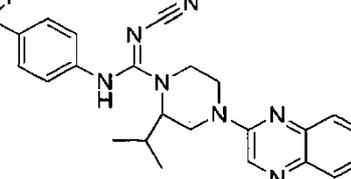
**Esquema 8: Formación de cianoguanidinas**

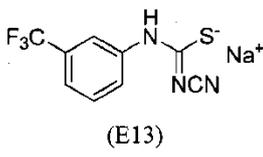
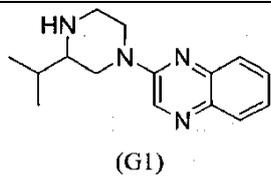
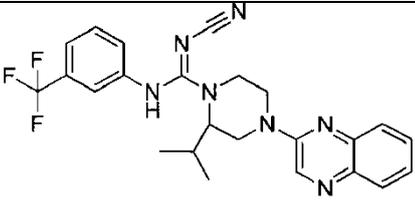
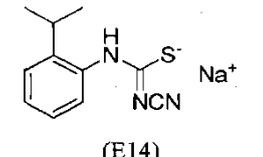
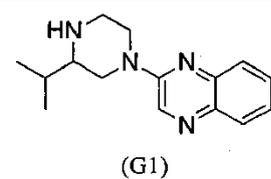
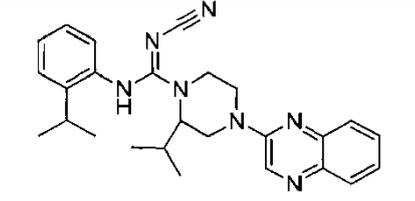
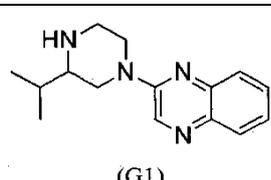
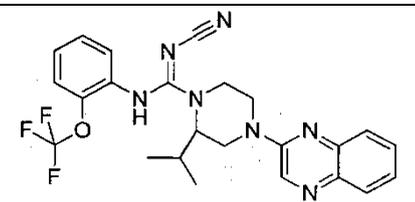
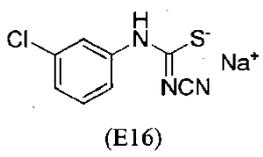
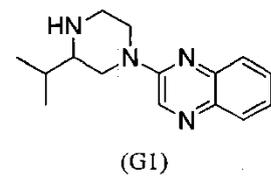
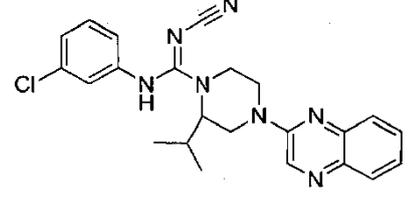
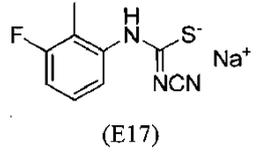
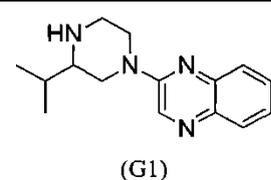
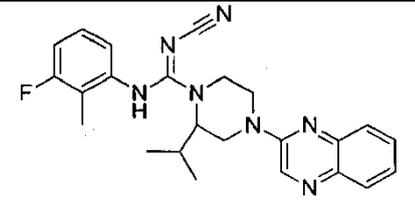
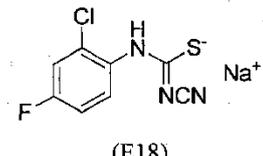
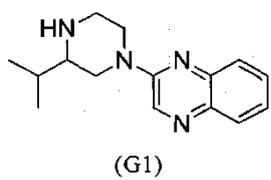
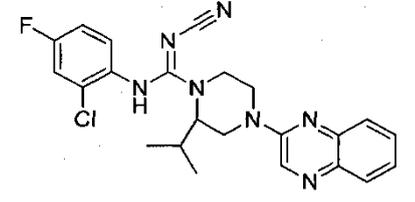
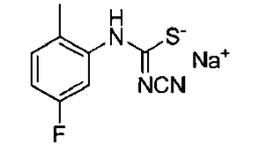
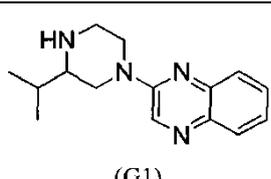
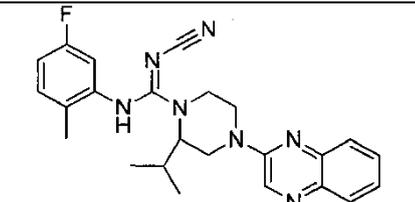


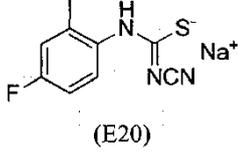
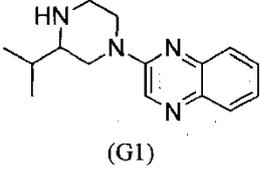
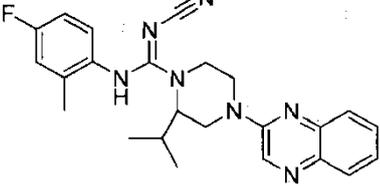
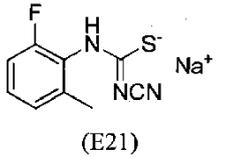
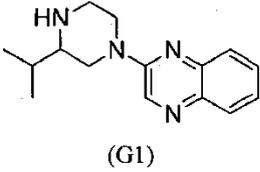
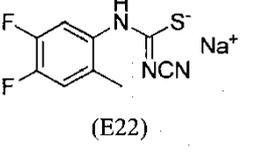
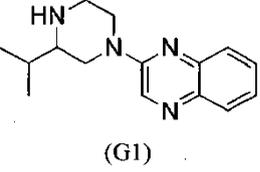
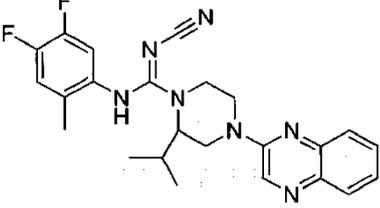
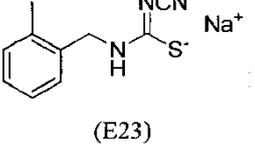
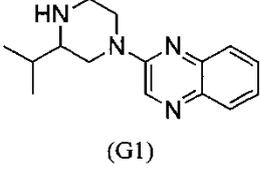
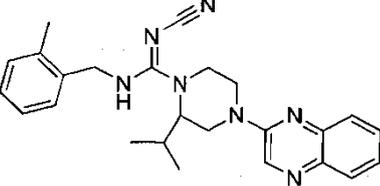
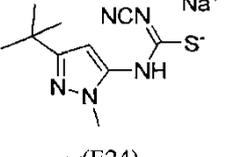
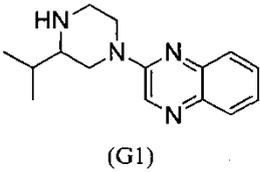
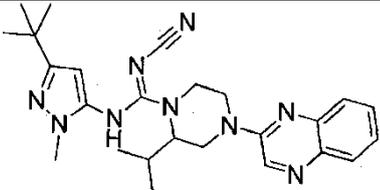
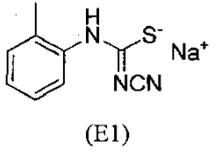
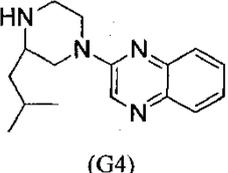
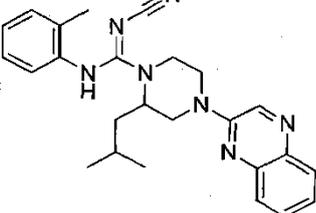
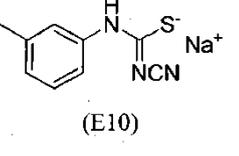
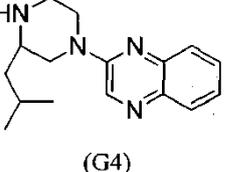
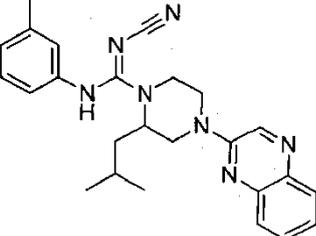
Se prepararon los compuestos en la Tabla 8 según el Procedimiento general K como se ilustra en el Esquema 8.

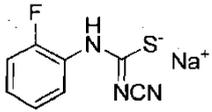
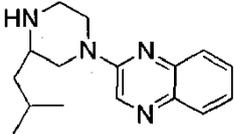
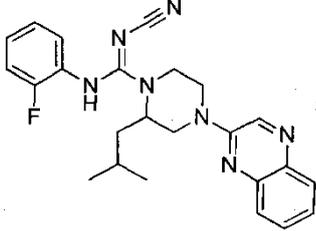
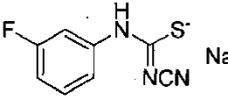
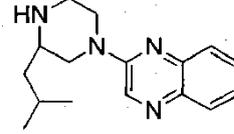
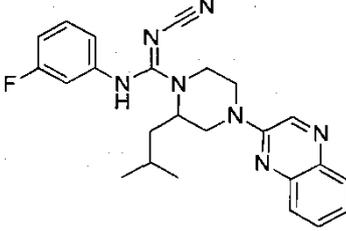
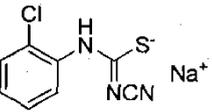
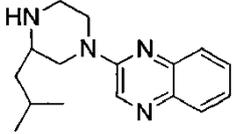
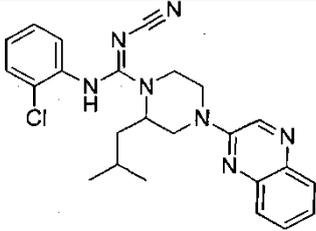
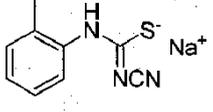
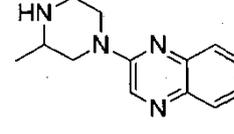
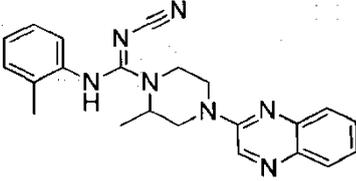
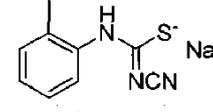
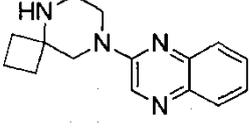
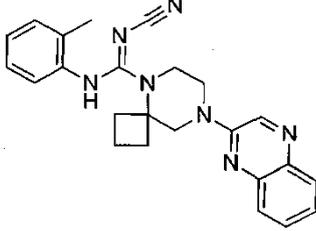
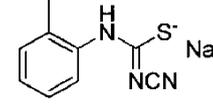
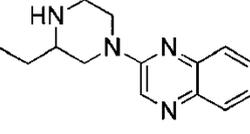
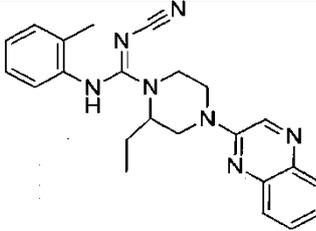
Tabla 8. Cianoguanidinas

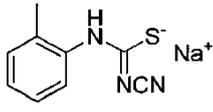
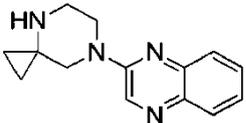
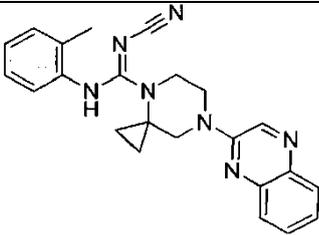
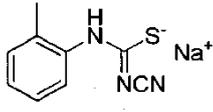
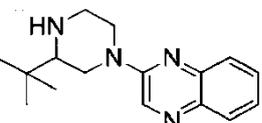
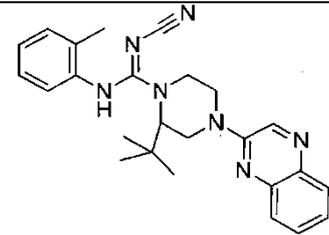
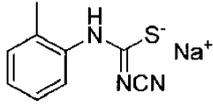
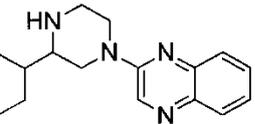
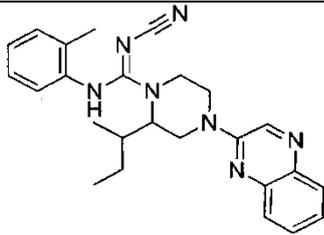
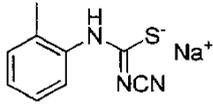
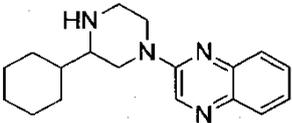
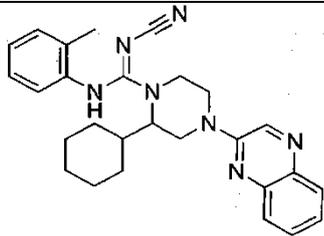
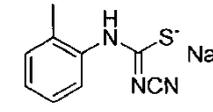
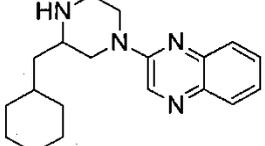
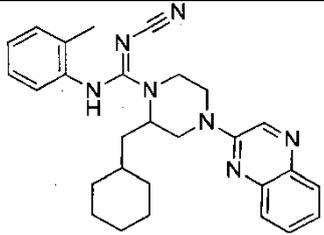
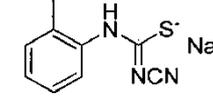
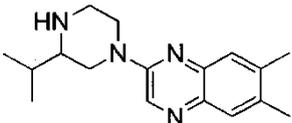
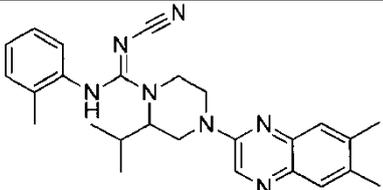
Ej. N.º	$\text{Ar}^1\text{NHC}(\text{NCN})\text{S}^- \text{Na}^+$ o $\text{AR}^1\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NCN})\text{S}^- \text{Na}^+$	$\text{H-R}^1\text{-Ar}^2$	$\text{Ar}^1\text{-NHC}(\text{=NCN})\text{-R}^1\text{-Ar}^2$ o $\text{Ar}^1\text{CH}_2\text{-NHC}(\text{=NCN})\text{-R}^1\text{-Ar}^2$	Purificación
1.3	 (E1)	 (G1)		a
1.12	 (E1)	 (G2)		a
1.13	 (E1)	 (G3)		a
1.14	 (E2)	 (G1)		b
1.15	 (E3)	 (G1)		b
1.16	 (E4)	 (G1)		b
1.17	 (E5)	 (G1)		b

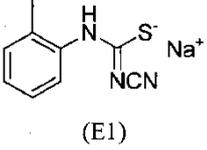
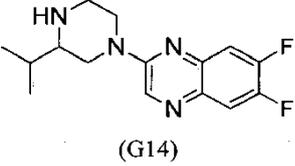
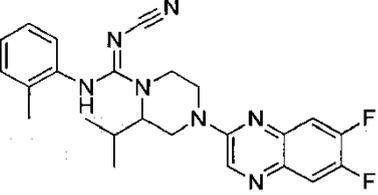
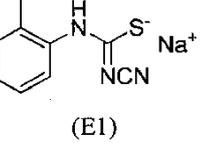
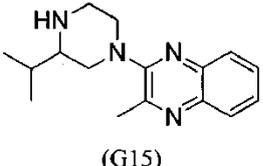
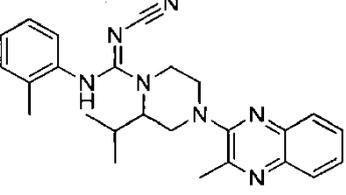
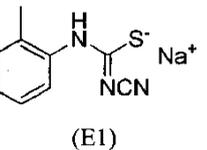
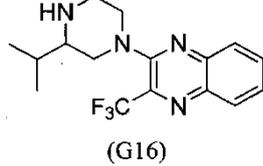
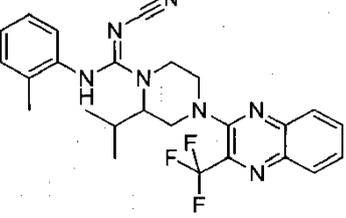
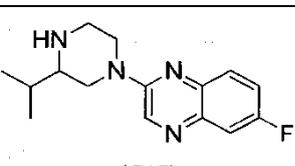
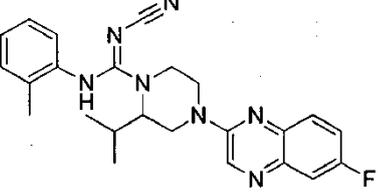
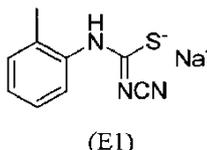
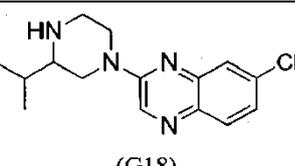
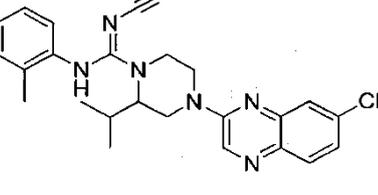
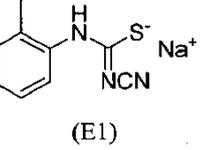
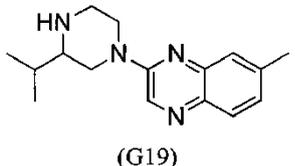
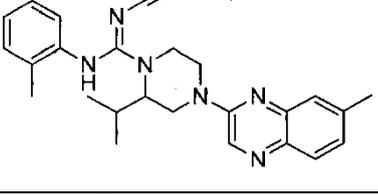
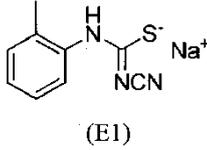
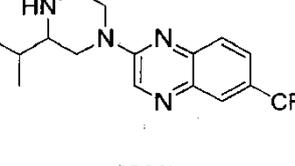
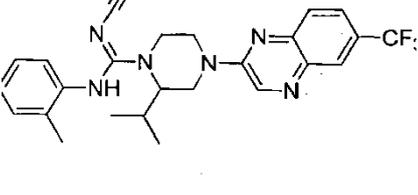
Ej. N.º	$\text{Ar}^1\text{NHC}(\text{NCN})\text{S}^- \text{Na}^+$ o $\text{Ar}^1\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NCN})\text{S}^- \text{Na}^+$	$\text{H-R}^1\text{-Ar}^2$	$\text{Ar}^1\text{-NHC}(\text{=NCN})\text{-R}^1\text{-Ar}^2$ o $\text{Ar}^1\text{CH}_2\text{-NHC}(\text{=NCN})\text{-R}^1\text{-Ar}^2$	Purificación
1.18	 (E6)	 (G1)		b
1.19	 (E7)	 (G1)		b
1.20	 (E8)	 (G1)		b
1.21	 (E9)	 (G1)		b
1.22	 (E10)	 (G1)		b
1.23	 (E11)	 (G1)		a
1.24	 (E12)	 (G1)		a

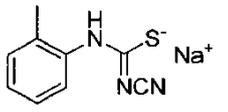
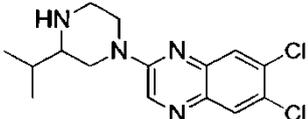
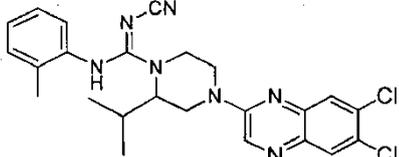
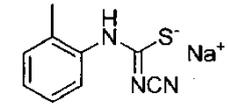
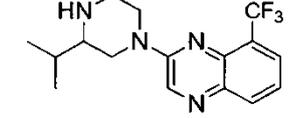
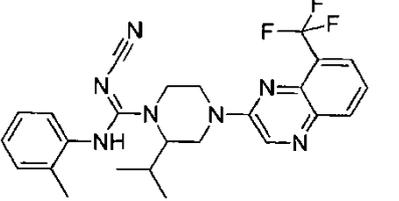
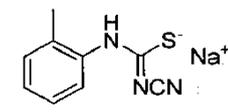
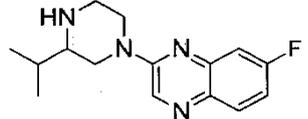
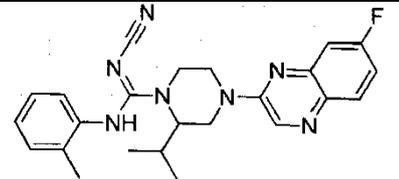
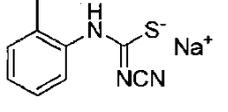
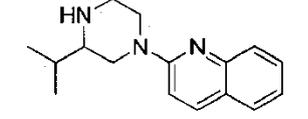
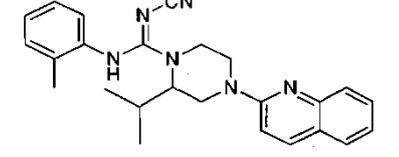
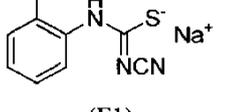
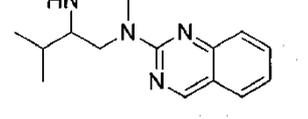
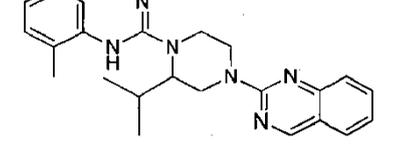
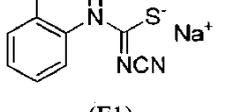
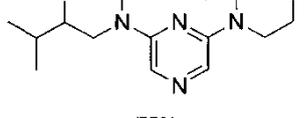
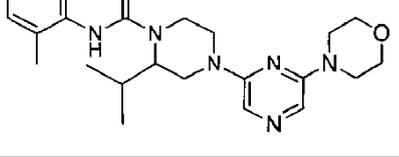
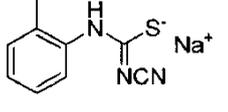
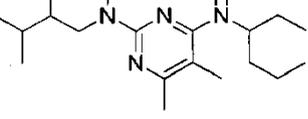
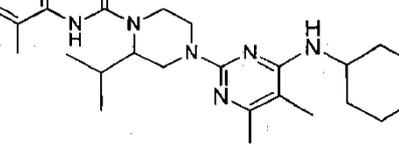
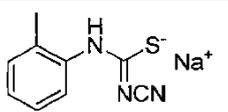
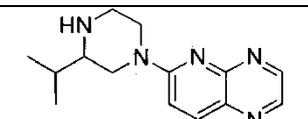
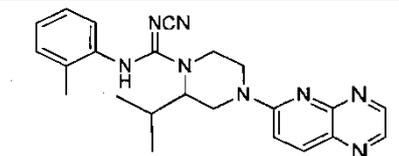
Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o AR <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na	H-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Purificación
1.25	 (E13)	 (G1)		b
1.26	 (E14)	 (G1)		b
1.27	 (E15)	 (G1)		b
1.28	 (E16)	 (G1)		b
1.29	 (E17)	 (G1)		b
1.30	 (E18)	 (G1)		b
1.31	 (E19)	 (G1)		b

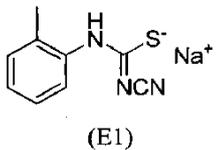
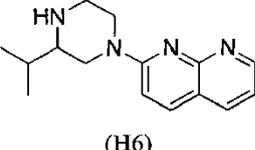
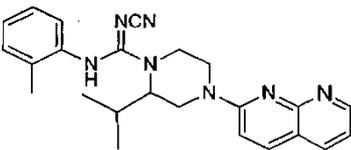
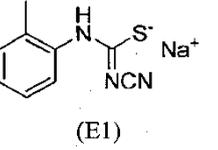
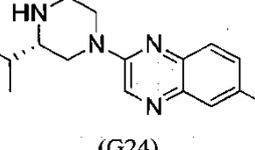
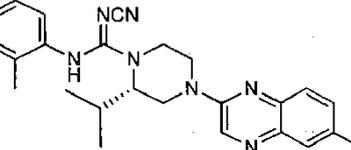
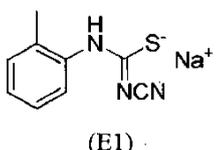
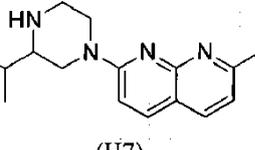
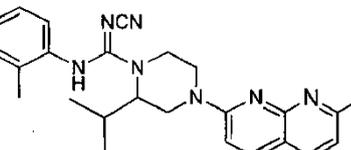
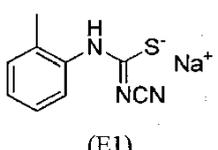
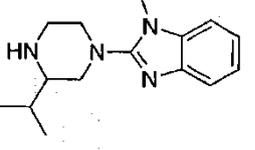
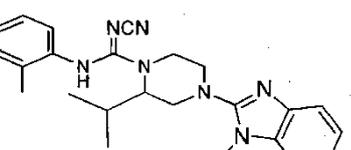
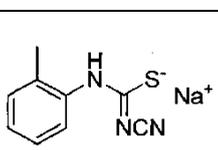
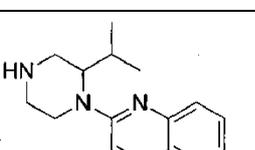
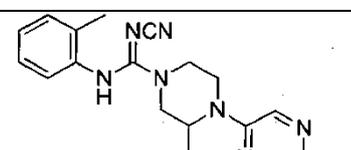
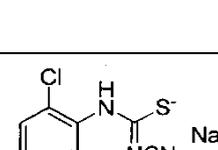
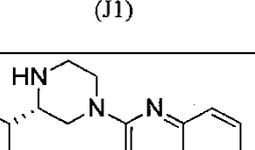
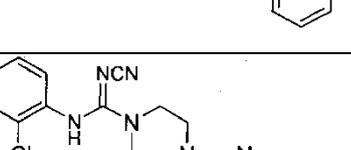
Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o AR <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na	H-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Purificación
1.32	 (E20)	 (G1)		b
1.33	 (E21)	 (G1)		b
1.34	 (E22)	 (G1)		b
1.35	 (E23)	 (G1)		b
1.36	 (E24)	 (G1)		a
1.37	 (E1)	 (G4)		b
1.38	 (E10)	 (G4)		b

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na	H-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Purificación
1.39	 (E9)	 (G4)	 	a
1.40	 (E8)	 (G4)	 	b
1.41	 (E7)	 (G4)	 	a
1.42	 (E1)	 (G5)	 	b
1.43	 (E1)	 (G6)	 	b
1.44	 (E1)	 (G7)	 	b

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o AR <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na	H-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Purificación
1.45	 (E1)	 (G8)		b
1.46	 (E1)	 (G9)		b
1.47	 (E1)	 (G10)		b
1.48	 (E1)	 (G11)		b
1.49	 (E1)	 (G12)		b
1.50	 (E1)	 (G13)		a

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na	H-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Purificación
1.51	 (E1)	 (G14)		b
1.52	 (E1)	 (G15)		a
1.53	 (E1)	 (G16)		a
1.54	 (E1)	 (G17)		b
1.55	 (E1)	 (G18)		b
1.56	 (E1)	 (G19)		b
1.57	 (E1)	 (G20)		b

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o AR <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na	H-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Purificación
1.58	 (E1)	 (G21)		b
1.59	 (E1)	 (G22)		b
1.60	 (E1)	 (G23)		c
1.61	 (E1)	 (H1)		b
1.62	 (E1)	 (H2)		b
1.63	 (E1)	 (H3)		b
1.64	 (E1)	 (H4)		b
1.65	 (E1)	 (H5)		b

Ej. N.º	Ar <sup>1</sup> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> o AR <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> NHC(NCN)-S <sup>-</sup> Na	H-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup> o Ar <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> -NHC(=NCN)-R <sup>1</sup> -Ar <sup>2</sup>	Purificación
1.66	 (E1)	 (H6)		b
1.67	 (E1)	 (G24)		b
1.68	 (E1)	 (H7)		b
1.69	 (E1)	 (II)		b
1.70	 (E1)	 (J1)		b
1.71	 (E7)	 (G24)		a

<sup>a</sup>HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm × 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50 % de acetonitrilo en 0,02 % de ácido trifluoroacético/agua durante 15 minutos; 50-100 % de acetonitrilo en 0,02 % de ácido trifluoroacético/agua durante 5 minutos; caudal: 25 ml/minuto; temperatura: 25 °C.

<sup>b</sup>Cromatografía en columna de gel de sílice, hexano/acetato de etilo (2:1). Lavado con dietil éter.

<sup>c</sup>Cromatografía en columna de gel de sílice, hexano/acetato de etilo (9:1). Lavado con dietil éter.

#### Ejemplo 1.12

Trifluoroacetato de (2*R*)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,04 - 1,18 (m, 6H), 2,21 - 2,32 (m, 4H), 3,38 - 3,54 (m, 3H), 4,44 - 4,61 (m, 2H), 4,89 - 5,00 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 5H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 1H), 8,61 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 406,1 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1.13

trifluoroacetato de (2S)-N'-ciano-2-isopropil-N-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,04 - 1,18 (m, 6H), 2,21 - 2,32 (m, 4H), 3,38 - 3,54 (m, 3H), 4,44 - 4,61 (m, 2H), 4,89 - 5,00 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 5H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 1H), 8,61 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  406,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.14

N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89(d,  $J=6,6$  Hz, 3H); 1,05(d,  $J=6,6$  Hz, 3H); 1,99-2,18(m, 1H), 3,13-3,40 (m, 3H); 4,00-4,16(m., 2H); 4,51 (d,  $J=11,8$  Hz, 1H); 4,76 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H); 6,0 (s,2H); 6,61 (d, $J=8,3$  Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,85 (d,  $J=8,1$ , 1H); 7,35-7,47(m, 1H); 7,54-7,67(m, 2H); 7,84(d,  $J=8,1$  Hz, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,95(s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  448,8 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.15

N-(4-clorofenil)-N'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 (d,  $J=6,8$ , 3H); 1,05 (d,  $J=6,8$ , 3H); 2,01-2,20 (m, 1H), 3,15-3,45 (m, 3H); 4,02-4,17 (m, 2H); 4,53 (d,  $J=12,1$ , 1H); 4,79 (d,  $J=14,3$ , 1H); 7,12 (d,  $J=8,6$ , 2H); 7,31-7,47 (m, 3H); 7,56-7,66 (m, 2H); 7,84(d,  $J=8,1$ , 1H); 8,81 (s, 1H); 9,21 (s, 1H), EM (ESI)  $m/z$  434,8 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.16

N'-ciano-2-isopropil-N-(4-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,95 (d,  $J=5,9$  Hz, 3H); 1,02 (d,  $J=5,9$  Hz, 3H); 1,27 (s a, 1H); 2,08-2,22 (s a, 1H), 2,36 (s,3H); 3,03-3,29 (m, 3H); 3,75-4,10 (m., 1H); 4,45 (d,  $J=12,1$  Hz,1H); 4,57 (d,  $J=13,2$  Hz,1H); 6,95 (s a, 1H); 7,04 (d,  $J=7,8$ , 2 H); 7,20 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H); 7,45 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H); 7,61 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H); 7,70 (d,  $J=9,4$  Hz,1H); 7,91 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H); 8,55 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  414,9 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.17

N'-ciano-N-(2,6-dimetilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,93 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H); 0,99 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H);2,15 (s a, 1H), 2,35 (d,  $J=23,1$  Hz,6H), 2,75 (s a.,1H), 3,07 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 3,25 (t,  $J=13,4$  Hz, 1H), 3,37-3,56 (s a, 1H), 4,03-4,18 (s a, 1H), 4,45 (d,  $J=12,6$  Hz, 2H), 6,58 (s a, 1H), 7,07- 7,24 (m, 3H), 7,45 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,52 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  428,9 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.18

30 N'-ciano-2-isopropil-N-(2-metoxifenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,98 (d,  $J=6,2$  Hz,3H), 1,04 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 2,09-2,24 (m, 1H), 3,13-3,39 (m, 3H), 3,82-3,89 (s a, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,97-4,09 (m, 1H), 4,53 (d,  $J=12,6$  Hz, 1H), 4,62 (d,  $J=14,8$  Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,98 (t,  $J=8,3$  Hz, 2H), 7,13-7,25 (m, 2H), 7,47 (t,  $J=6,7$  Hz, 1H), 7,64 (t,  $J=7,8$ , 1H); 7,80 (d,  $J=10,2$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  430,9 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

35 Ejemplo 1.19

N-(2-clorofenil)-N'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,95 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H), 2,08-2,22 (m, 1H), 3,01-3,20 (m,2H), 3,27 (t,  $J=12,1$  Hz, 1H);. 3,66-3,88 (s a, 1H); 4,00-4,16 (s a, 1H), 4,45 (d,  $J=12,1$  Hz, 2H); 4,61 (d,  $J=13,4$  Hz, 1H), 7,15 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,21-7,33 (m, 3H) 7,44 (t,  $J=7,8$  Hz, 2H), 7,60 (t,  $J=8,3$  Hz, 1H); 7,68 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J=9,4$  Hz, 1H), 8,55 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  435,0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.20

N'-ciano-N-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,94 (d,  $J=7,0$  Hz, 3H); 1,06 (d,  $J=7,0$  Hz, 3H); 2,09-2,20 (m, 1H); 3,12-3,38 (m, 3H); 3,87-4,15 (m, 2H); 4,52 (d,  $J=11,0$  Hz,1H); 4,68(d,  $J=15,0$  Hz, 1H); 6,77-6,95 (m, 3H); 7,23-7,35 (m, 2H); 7,49 (t,  $J=7,0$  Hz,1H); 7,66 (t,  $J=8,3$  Hz, 1H); 7,76 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H); 7,94 (d,  $J=6,7$  Hz, 1H); 8,63 (s, 1H); EM  $m/z$  418,6 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.21

*N'*-ciano-*N*-(2-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,96 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 1,05 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 2,11-2,24 (m, 1H), 3,07-3,22 (m, 2H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,76-3,89. (s a, 1H), 4,09 (d,  $J=15,0$  Hz, 1H), 4,49 (d,  $J=12,6$  Hz, 1H), 4,63 (d,  $J=14,8$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,13-7,33 (m, 4H), 7,46 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,63 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J=9,4$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  418,6 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.22

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(3-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,99 (d,  $J=28,5$  Hz, 6H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,04-3,31 (m, 3H), 3,77-4,07 (m, 2H), 4,45 (d,  $J=11,3$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J=12,6$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J=7,4$  Hz, 2H), 7,02 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,22-7,31 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,58-7,73 (m, 2H), 7,91 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 8,50 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  414,5 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.23

*N'*-ciano-*N*-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,94 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 2,07-2,23 (m, 1H), 3,04-3,34 (m, 3H), 3,90 (s a, 1H), 4,05 (s a, 1H), 4,48 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H), 4,63 (d,  $J=13,7$  Hz, 1H), 7,02-7,19 (m, 4H), 7,46 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,63 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  418,4 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.24

20 *N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboximidamida

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,88 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 1,05 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 2,07-2,23 (m, 1H), 3,01-3,35 (m, 3H), 3,88-4,27 (s a, 2H), 4,51 (d,  $J=12,6$  Hz, 1H), 4,74 (d,  $J=13,4$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H), 7,44 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 7,61 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,99 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  467,5 ( $M+1$ ) $^+$ .

25 Ejemplo 1.25

*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboximidamida

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,92 (d,  $J=7,0$  Hz, 3H), 1,05 (d,  $J=7,0$  Hz, 3H), 2,09-2,22 (m, 1H), 3,05-3,34 (m, 3H), 3,84-4,13 (m, 2H), 4,50 (d,  $J=12,9$  Hz, 1H), 4,69 (d,  $J=14,4$  Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,34 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,61 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,46 (s a, 1H); 8,56 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  468,9 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.26

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-isopropilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,95 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,07 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,22 (t,  $J=6,4$  Hz, 6H), 2,06-2,22 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,13-3,46 (m, 4H), 4,09-4,23 (m., 2H), 4,51 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 4,73 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,13-7,28 (m, 2H), 7,33 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,84 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,81 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  443,0 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.27

*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-carboximidamida

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,97 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H), 1,06 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H), 1,99-2,27 (m, 1H), 3,07-3,24 (m, 2H), 3,32 (t,  $J=12,9$  Hz, 1H), 3,76 (s a, 1H), 4,09 (s a, 1H), 4,50 (d,  $J=12,6$  Hz, 1H), 4,65 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,46 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,62 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  484,8 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.28

*N*-(3-clorofenil)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,06 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 2,02-2,21 (m, 1H), 3,16-3,46 (m, 3H), 4,02-4,18 (m., 2H); 4,52 (d,  $J=12,4$  Hz, 1H), 4,78 (d,  $J=14,1$  Hz, 1H), 7,01-7,19 (m, 3H), 7,28-7,47 (m, 2H), 7,55-7,68 (m, 2H), 7,85 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,07-9,36 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  434,8 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.29

*N'*-ciano-*N*-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,94 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 2,09-2,22 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,95 (s a, 1H), 3,09 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 3,24 (t,  $J=15,3$  Hz, 1H), 3,50-4,10 (s a, 2H), 4,45 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H), 4,54 (d,  $J=13,8$  Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,91-7,02 (m, 2H), 7,19 (q,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 8,53 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  431,8 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.30

*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,94 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H), 1,08 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H), 2,05-2,22 (m, 1H), 3,18-3,46 (m, 3H), 4,10-4,26 (m, 2H), 4,51 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $J=13,8$  Hz, 1H), 7,13-7,28 (m, 1H), 7,32-7,48 (m, 3H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,84 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  452,6 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.31

*N'*-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,96 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H), 1,03 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H), 2,11-2,24 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,01 (s a, 1H), 3,12 (t,  $J=12,6$  Hz, 1H), 3,26 (t,  $J=15,6$  Hz, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 4,48 (d,  $J=12,6$  Hz, 1H), 4,58 (d,  $J=14,8$  Hz, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,83-6,96 (m, 1H), 7,19-7,31 (t,  $J=6,7$ , 1H), 7,44 (t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 8,54 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  432,8 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.32

*N'*-ciano-*N*-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,94 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H), 2,08-2,23 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,94 (s a, 1H), 3,09 (t,  $J=13,2$  Hz, 1H), 3,23 (t,  $J=13,6$  Hz, 1H), 3,64 (s a, 1H), 4,00 (s a, 1H), 4,46 (d,  $J=12,6$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J=13,7$  Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,83-6,94 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,45 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J=9,4$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 8,53 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  432,3 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 25 Ejemplo 1.33

*N'*-ciano-*N*-(2-fluoro-6-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,94 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,79-2,96 (s a, 1H), 3,09 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 3,27 (t,  $J=12,9$  Hz, 1H); 3,45-3,68 (s a, 1H), 4,11 (s a, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 6,56 (s a, 1H), 7,02 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,45 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 8,53 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  432,1 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.34

*N'*-ciano-*N*-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,94 (d,  $J=6,9$  Hz, 3H), 1,07 (d,  $J=6,9$  Hz, 3H), 2,06-2,19 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 3,20-3,45 (m, 3H), 4,09-4,24 (m, 2H), 4,49 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,74 (d,  $J=13,7$  Hz, 1H), 7,14 (q,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J=10,5$  Hz, 1H), 7,36-7,47 (m, 1H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,84 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  450,0 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.35

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilbencil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,77 (d,  $J=5,7$  Hz, 3H), 1,94-2,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,11 (t,  $J=12,1$  Hz, 1H), 3,18-3,39 (m, 2H), 3,90 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 4,01 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H), 4,41-4,64 (m, 3H), 4,84 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 7,11-7,29 (m, 4H), 7,41 (s a, 1H), 7,60 (s a, 2H), 7,74-7,89 (m, 2H), 8,86 (s, 1H).

## Ejemplo 1.36

*N*-(3-*terc*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,89 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,2 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,50-4,74 (m, 3H), 4,85-4,99 (m, 3H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,85 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8,75 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  460,9 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.37

*N'*-ciano-2-isobutil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,78-0,99 (m,6H), 1,35-1,50 (m,1H), 1,52-1,68 (m,2H), 2,33 (s,3H), 2,95-3,07 (m,1H), 3,10-3,28 (m, 2H), 3,63-3,81 (s a,1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 7,0-7,11 (m, 2H), 7,12-7,30 (m, 3H), 7,42 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,53-7,70 (m, 2H), 7,89 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,49 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  428,9 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.38

*N'*-ciano-2-isobutil-*N*-(3-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm 0,83-0,99 (m, 6H), 1,47-1,66 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,0-3,13 (m, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,76-3,86 (m, 1H), 4,28-4,55 (m, 3H), 6,86-6,95 (m, 2H), 7,01 (d,  $J=7,8$  Hz; 1H); 7,12 (s, 1H); 7,22-7,32 (m, 1H); 7,44 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J=3,8$  Hz, 1H); 7,92 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  428,8 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.39

*N'*-ciano-*N*-(2-fluorofenil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm 0,92 (d,  $J=5,6$  Hz, 6H), 1,46-1,70 (m, 3H), 3,05-3,42 (m, 4H), 3,75-3,87 (d,  $J=13,4$  Hz, 1H), 4,38 (d,  $J=14,2$  Hz, 2H), 4,50 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H); 6,87 (s a, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,46 (t,  $J=8,1$  Hz, 1H); 7,63 (t,  $J=7,3$ ,1H); 7,70 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H); 8,56 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  432,4 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.40

*N'*-ciano-*N*-(3-fluorofenil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm 0,92 (d,  $J=6,7$  Hz, 6H), 1,47-1,69 (m, 3H), 3,12 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 3,23-3,39 (m, 2H), 3,75-3,88 (s a, 1H), 4,39 (d,  $J=13,7$  Hz, 2H), 4,51 (d,  $J=7,0$  Hz,1H), 6,80-6,93 (m, 3H), 7,34 (q,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J=7,5$  Hz, 2H), 7,62 (t,  $J=8,3$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 8,55 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  432,8 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.41

*N*-(2-clorofenil)-*N'*-ciano-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm 0,92 (d,  $J=5,9$  Hz, 6H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 2H), 3,16 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 3,23-3,42 (m, 2H), 3,84 (d,  $J=14,0$  Hz, 1H); 4,28-4,44 (m, 2H), 4,51 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 6,81-6,91 (s a, 1H), 7,13-7,36 (m, 4H); 7,47 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H), 7,63 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J=6,7$  Hz, 1H); EM (ESI)  $m/z$  448,3 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.42

*N'*-ciano-2-metil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,22 (d,  $J=8,8$  Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 4,38-4,60 (m, 3H), 7,05-7,28 (m, 4H), 7,41(m, 1H), 7,62 (d,  $J=4,4$  Hz, 2H), 7,84 (d,  $J=10,4$ Hz, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  386,7 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.43

*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-8-(quinoxalin-2-il)-5,8-diazaespiro[3.5]nonano-5-carboximidamida

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,70-1,82 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,02 (s a, 2H), 7,10-7,25 (m, 4H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,60-7,72 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,02 (s a, 1H); EM  $m/z$  412,1 (M+1) $^+$ ; EM (ESI)  $m/z$  412,1 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.44

*N'*-ciano-2-etil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,92-1,05 (m, 3H), 1,70-1,78 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 4,10-4,20 (m,1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,53-4,65 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,40-7,76 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,81-7,88 (m, 1H), 8,68 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  400,0 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.45

*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-7-(quinoxalin-2-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 0,86-1,15 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,80 (s a, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,40-7,64 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,85-7,93 (m, 1H); 8,54 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 398,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1.46

5 2-*terc*-butil-*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,04 (s, 9H); 2,26 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,08 (m, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,24 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 428,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1.47

10 2-*sec*-butil-*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,92 (m, 4H), 0,92-1,06 (m, 2H), 1,08-1,22 (m, 1H), 1,42-1,70 (m, 1H); 1,86 (s a, 1H); 2,24 (s, 3H); 3,14-3,24 (m, 2H), 3,22-3,34 (m, 2H), 4,06-4,16 (m, 2H), 4,50-4,61 (m, 1H), 4,75-4,84 (m, 1H), 7,10-7,28 (m, 4H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 1H), 8,86 (s., 1H), 8,92 (s a, 1H); EM (ESI) *m/z* 428,9 (M+1)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 1.48

*N'*-ciano-2-ciclohexil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,90-1,20 (m, 5H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,15-2,30 (s, 3H), 3,05-3,08 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 4,05-3,15 (m, 2H), 4,51-4,58 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,10-7,26 (m, 4H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,50-7,62 (m, 2H), 7,80-4,88 (m, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 454,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1.49

*N'*-ciano-2-(ciclohexilmetil)-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82-0,92 (m, 2H), 1,18-1,34 (m, 4H), 1,44-1,51 (m, 1H), 1,55-1,72 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 4,30-4,43 (m, 3H), 6,56 (s a, 1H), 7,02-7,12 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,52 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 468,5 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1.50

*N'*-ciano-4-(6,7-dimetilquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,01-1,16 (m, 6H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,42 - 3,47 (s a, 6H), 3,16 - 3,26 (m, 2H), 3,39 - 3,47 (m, 1H), 4,04 - 4,28 (m, 2H), 4,48-4,54 (m, 1H), 4,78-4,84 (m, 1H), 7,13-7,29 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,61 (1H), 8,62 (s a, 1H); EM (ESI) *m/z* 442,6 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1.51

*N'*-ciano-4-(6,7-difluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,90 - 1,06 (m, 6H), 2,04 - 2,18 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,86 - 3,25 (m, 3H), 3,50 - 3,75 (m, 1H), 3,89 - 4,06 (m, 1H), 4,36 - 4,54 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,11 - 7,45 (m, 5H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 8,46 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 450,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1.52

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(3-metilquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 0,98 - 1,07 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,47 - 2,57 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,00 - 3,18 (m, 2H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,82 - 3,99 (m, 2H), 4,10 - 4,32 (m, 2H), 7,12 - 7,29 (m, 4H), 7,56 - 7,69 (m, 2H), 7,82-7,91 (m, 2H); EM (ESI) *m/z* 428,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1.53

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 0,98 - 1,08 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,42 - 2,53 (m, 1H), 3,08 - 3,18 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,80 - 4,02 (m, 2H), 4,10 - 4,30 (m, 2H), 4,80-4,90 (m, 1H), 7,10 - 7,28 (m, 4H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,89-8,00 (m, 1H), 8,95 (s a, 1H), 9,08 (s a, 1H); EM (ESI) *m/z* 482,3 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1.54

*N'*-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,77 - 1,32 (m, 7H), 1,91- 2,15 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,08 - 3,20 (m, 2H), 3,94 - 4,23 (m, 2H), 4,47 - 4,85 (m, 2H), 7,04 - 7,30 (m, 4H), 7,46 - 7,70 (m, 3H), 8,80 - 9,03 (m, 2H); EM (ESI)  $m/z$  432,0 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.55

4-(7-cloroquinoxalin-2-il)-*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,86 - 1,09 (m, 6H), 1,97 - 2,09 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,13 - 3,27 (m, 3H), 3,94 - 4,23 (m, 2H), 4,51 - 4,88 (m, 2H), 7,04 - 7,26 (m, 4H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 8,86 - 9,06 (m, 2H); EM (ESI)  $m/z$  448,1 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.56

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(7-metilquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,83 - 1,07 (m, 6H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,08 - 3,18 (m, 3H), 3,96 - 4,21 (m, 2H), 4,50 - 4,88 (m, 2H), 7,05 - 7,29 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 1H), 8,72 - 8,96 (m, 2H); EM (ESI)  $m/z$  448,1 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.57

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,05 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,99 - 2,08 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,18 - 3,34 (m, 3H), 4,00 - 4,21 (m, 2H), 4,58 - 4,90 (m, 2H), 7,06 - 7,25 (m, 4H), 7,74 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,00 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  482,2 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.58

*N'*-ciano-4-(6,7-dicloroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,87 (d,  $J=7,8$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J=7,8$  Hz, 3H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,12-3,30 (m, 3H), 4,08-4,18 (m,2H), 4,55-4,62 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  481,8 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.59

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[8-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,01 (d,  $J=7,6$  Hz, 3H), 1,13 (d,  $J=7,6$  Hz, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,20-3,43 (m, 3H), 4,05-4,30 (m,2H), 4,60-4,72 (m, 1H), 4,75-4,90 (m, 1H), 7,13-7,29 (m, 4H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 1H), 8,81 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  482,4 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.60

*N'*-ciano-4-(7-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,04 (d,  $J=5,6$  Hz, 3H), 1,12 (d,  $J=5,6$  Hz, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,20-3,40 (m, 3H), 4,15-4,30 (m,2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 4,75-4,86 (m, 1H), 7,13-7,46 (m, 6H), 7,85-7,92 (m, 1H), 8,76 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  432,6 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.61

*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,95 (d,  $J=6,9$  Hz, 3H), 1,05 (d,  $J=6,9$  Hz, 3H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 7,03-7,28 (m, 6H), 7,49-7,63 (m, 2H), 7,70 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  481,0 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.62

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,86 (d,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,03 (d,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,95-2,14 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 3H), 4,05-4,17 (m,2H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,05-7,32 (m, 5H), 7,50 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,74 (t,  $J=9,0$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).; EM (ESI)  $m/z$  414,9 (M+1) $^+$ .

## Ejemplo 1.63

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[6-(morfolin-4-il)pirazin-2-il]piperazin-1-carboximidamida

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,80-1,20 (m, 8H), 1,60-1,9-69 (m, 1H), 2,21-3,07 (m, 12H), 3,30-3,37 (m, 2H), 4,46-4,53 (m, 2H), 7,07-7,29 (m, 2H), 7,57 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  449,8 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.64

*N'*-ciano-4-[4-(ciclohexilamino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il]-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 (d,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,08 (d,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,09-1,34 (m, 6H), 1,57-1,76 (m, 3H), 1,81-1,91 (m, 5H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,78-4,06 (m, 2H), 4,50-4,62 (m, 1H), 4,70-4,77 (m, 1H), 4,79 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,02-7,25 (m, 4H), 8,79 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  489,9 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.65

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il)piperazin-1-carboximidamida

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 (d,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J=7,4$  Hz, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,14-3,24 (m, 3H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,55-4,63 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 7,64 (d,  $J=9,4$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J=9,4$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,90 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  415,5 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.66

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(1,8-naftiridin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,98 (d,  $J=7,6$  Hz, 3H), 1,12 (d,  $J=7,6$  Hz, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,19-3,40 (m, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,13-7,34 (m, 6H), 8,07 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,72 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  414,9 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.67

(2*S*)-*N'*-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,95 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H); 1,00 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H); 2,06-2,21 (m, 1H); 2,37 (s, 3H), 2,83-2,96 (m, 1H); 3,07 (t,  $J=12,1$ , 1H); 3,21 (t,  $J=12,9$ , 1H); 3,46-3,71 (b.s., 1H); 3,89-4,09 (b.s., 1H), 4,32-4,52 (m, 2H); 6,59 (s, 1H); 7,14 (d,  $J=7,8$ , 1H); 7,18-7,34 (m, 3H); 7,40 (t,  $J=8,9$ , 1H); 7,55 (d,  $J=8,8$ , 1H); 7,66 (t,  $J=7,8$ , 1H); 8,53 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  432,8.

## Ejemplo 1.68

*N'*-ciano-2-isopropil-4-(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,98 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H), 1,11 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,66 (s, 1H), 3,14-3,40 (m, 3H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 4,82-4,91 (m, 1H), 7,12-7,30 (m, 6H), 8,00-8,10 (m, 2H); EM (ESI)  $m/z$  428,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.69

*N'*-ciano-2-isopropil-4-(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,00-1,15 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,60-2,68 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,67-3,78 (m, 4H), 4,10-4,22 (m, 2H), 7,14-7,30 (m, 6H), 7,37 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H); EM (ESI)  $m/z$  416,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Ejemplo 1.70

*N'*-ciano-3-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75-0,85 (m, 3H), 1,00-1,14 (m, 3H), 2,14-2,20 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 4,00-4,12 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,86 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  414,9 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

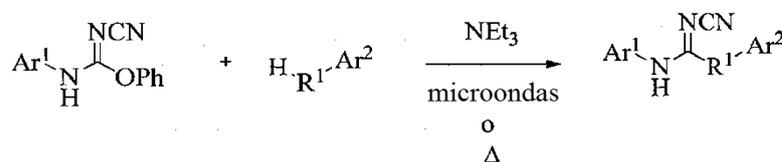
## Ejemplo 1.71

(2*S*)-*N*-(2-clorofenil)-*N'*-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboximidamida

45

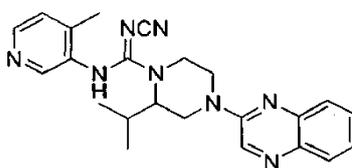
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,84 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 0,94 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 1,75-1,86 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,42 (t,  $J=11,0$  Hz, 2H), 3,82-3,97 (m, 2H), 4,02-4,16 (m, 2H), 5,79 (s a, 1H), 7,01 (t,  $J=6,5$  Hz, 1H), 7,08 (t,  $J=11,0$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,99 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  425,6 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

### 5 Esquema 9: Formación de cianoguanidinas



#### Ejemplo 1.72

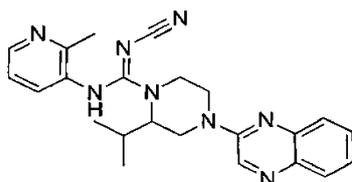
*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(4-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida



- 10 A una mezcla de *N'*-ciano-*N*-(4-metilpiridin-3-il)carbamimidato de fenilo (Ejemplo F1, 500 mg, 1,98 mmoles) y 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina (Ejemplo G1, 508 mg, 1,98 mmoles) se añadió acetonitrilo (2,3 ml) y trietilamina (201 mg, 1,98 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en horno microondas (CEM, Discover®-SP con ActiVent®, 300 W máximo) a 110 °C durante 3 horas en un recipiente a presión. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (20 ml), y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con la mezcla acetato de etilo: hexano (1:1) proporcionando 140 mg, 17 % del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,87 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,18 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 2,19-2,28 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,17-3,38 (m, 3H), 4,48-4,56 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,85-4,94 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,32 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 7,4 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,7 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,9 (d,  $J=8,4$ , 1H), 8,21 (d,  $J=4,4$  Hz, 1H), 8,62 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  415,5 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

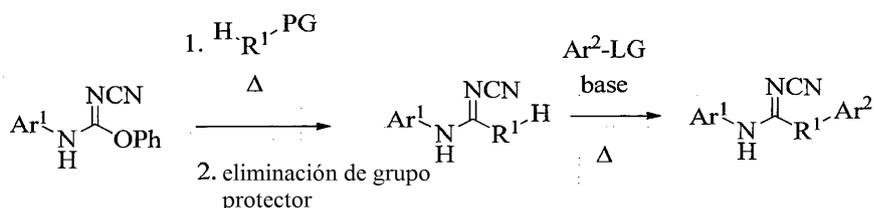
#### Ejemplo 1.73

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

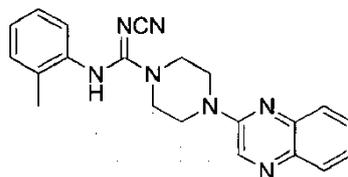
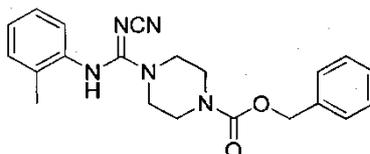


- 25 Se sintetizó el compuesto según el procedimiento descrito para la preparación de *N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(4-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida (Ejemplo 1.72) haciendo variaciones no críticas usando *N'*-ciano-*N*-(2-metilpiridin-3-il)carbamimidato de fenilo (Ejemplo F2, 300 mg, 1,19 mmoles) en lugar de *N'*-ciano-*N*-(4-metilpiridin-3-il)carbamimidato (Ejemplo F1). El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezcla acetato de etilo: hexano (1:1) proporcionando 140 mg, 17 % del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 1,05 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,15-3,40 (m, 4H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,35-7,53 (m, 2H), 7,60 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,09 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  415,9 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

### Esquema 10: Formación de cianoguanidinas

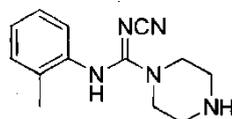


## Ejemplo 1.74

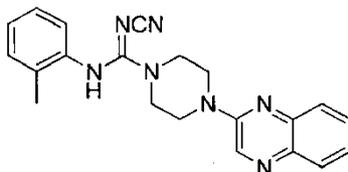
*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamidaEtapa A: 4-[*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)carbamimidoil]piperazin-1-carboxilato de bencilo

5

Se calentó una mezcla de *N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)carbamimidato de fenilo (Ejemplo F3, 1,00 g, 3,98 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (0,77 ml, 4,0 mmoles) en acetonitrilo (22 ml) a aproximadamente 70 °C. Después de aproximadamente 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40 % de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (90:9:1) en diclorometano. Se concentraron las fracciones que contenían el producto dando el compuesto del título (0,90 g, 60 %) como un sólido después de secar a vacío a aproximadamente 55 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,41 - 3,51 (m, 4H), 3,49 - 3,59 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,19 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 4H), 8,97 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 378 (M+H)<sup>+</sup>;

15 Etapa B: *N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida

Se evacuó una mezcla de 4-[*N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)carbamimidoil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (Etapa A, 0,86 g, 2,3 mmoles) y 20 % en peso de Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbón (0,32 g, 0,46 mmoles) y se purgó con nitrógeno (3×). Se añadió etanol (20 ml), y la mezcla se evacuó y se purgó con nitrógeno (2×). En la tercera evacuación, la reacción se dispuso bajo una atmósfera de hidrógeno mediante balón. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 6 horas, el matraz de reacción se evacuó a vacío y se purgó con nitrógeno (3×). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® mientras se lavaba con CH<sub>3</sub>OH (15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100 % de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (90:9:1) en diclorometano. Se concentraron las fracciones que contenían el producto dando el compuesto del título (0,36 g, 65 %, ~80 % de pureza). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 (s, 3H), 2,68 - 2,75 (m, 4H), 3,39 - 3,45 (m, 4H), 6,99 - 7,05 (m, 1H), 7,07 - 7,24 (m, 3H), 8,81 (s, 1H); EM (ESI) *m/z* 244 (M+H)<sup>+</sup>;

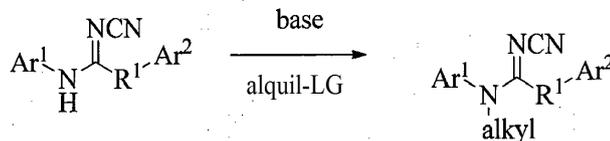
Etapa C: *N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida

30 Se calentó una mezcla de *N'*-ciano-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida (Etapa B, 0,050 g, 0,21 mmoles, ~80 % de pureza), 2-cloroquinoxalina (0,037 g, 0,23 mmoles), carbonato de cesio (0,14 g, 0,43 mmoles) y *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) a aproximadamente 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente después de aproximadamente 2 horas y luego se vertió en agua (10 ml). Se recogió el sólido amarillo pálido resultante mediante filtración a vacío. El sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100 % de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (90:9:1) en diclorometano. Se concentró la fracción que contenía el producto dando el compuesto del título que contenía ~4 % en moles de diclorometano como excipiente (0,043 g, 56 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,23 (s, 3H), 3,68 - 3,73 (in, 4H), 3,84 - 3,90 (m, 4H),

35

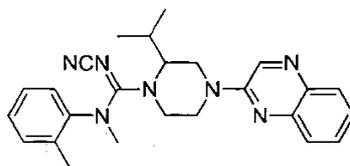
7,06 - 7,28 (m, 4H), 7,39 - 7,47 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,02 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  372 (M+H)<sup>+</sup>.

**Esquema 10: Alquilación de cianoguanidinas**



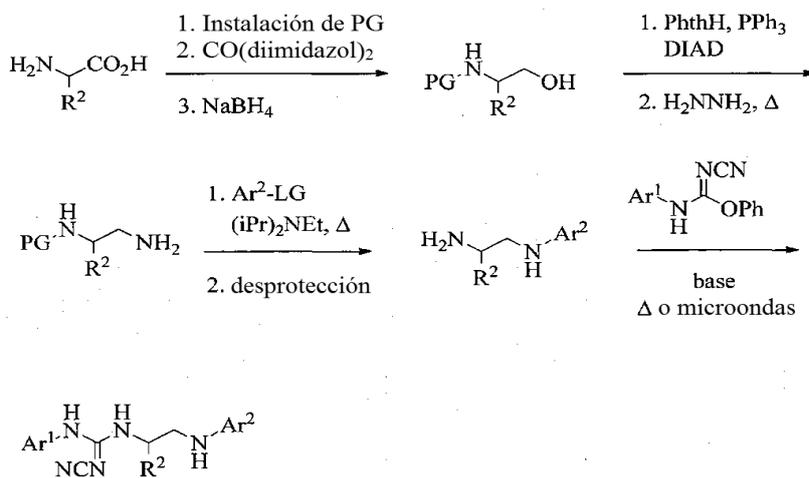
5 Ejemplo 1.75

*N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida



Se trató una disolución de *N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida (Ejemplo 7,3, 0,3 g, 0,73 mmoles) en dimetilamida (10 ml) con hidruro de sodio (suspensión al 60 % de aceite, 0,046 g, 0,94 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después de eso se añadió yoduro de metilo (0,054 ml, 0,87 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y entonces se concentró. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezcla de acetato de etilo: hexano (1:1) proporcionando 66 mg, 18 % del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,93-1,00 (m,6H), 1,81-1-94 (s a.,1H), 2,04-2,16 (m,1H), 2,34 (s,3H), 2,85(t, J=12,4 Hz, 1H), 3,36 (s a, 3H), 3,58 (t, J=14,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J=13,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J=13,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J=12,6 Hz, 1H), 7,14-7,35 (m, 5H), 7,42 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  428,9 (M+1)<sup>+</sup>.

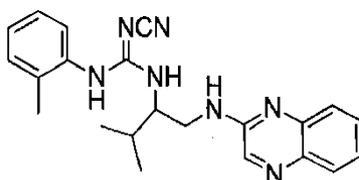
**Esquema 11: Análogos de R<sup>1</sup> no cíclicos**

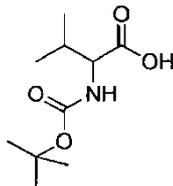


20

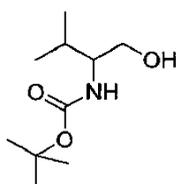
Ejemplo 2.1

2-ciano-1-(2-metilfenil)-3-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)butan-2-il]guanidina

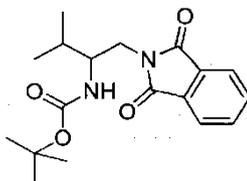


Etapa A: *N*-(*terc*-butoxicarbonil)valina

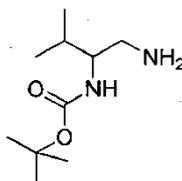
5 A una disolución de valina (25 g, 0,21 moles) en hidróxido sódico acuoso (11,9 g, 0,3 moles; 200 ml) se añadió una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (48,9 g, 0,224 moles) en 1,4-dioxano (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió ácido clorhídrico 2 N hasta que pH~4-5. El producto se extrajo con acetato de etilo (3×170 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron proporcionando 40,3 g, 87 % del compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (t, *J*=6,4Hz, 6H), 1,38 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 1H), 3,75-8,82 (m, 1H), 6,87 (d, *J*=8Hz, 1H), 12,42(s a, 1H).

Etapa B: (1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

10 A una disolución con agitación de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)valina (Etapa A, 7,05 g, 32,4 mmoles) en tetrahidrofurano (65 ml) se añadió 1,1-carbonildimidazol (5,25 g, 32,4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió una disolución de borohidruro de sodio (1,96 g, 51,8 mmoles) en agua (32 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Entonces, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se pasó a través de una almohadilla corta de SiO<sub>2</sub>, y se concentró proporcionando 5,7 g, 86,5 % del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,76-0,90 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,73-1,80(m, 1H), 3,17-3,40 (m, 3H), 4,42 (t, *J*=5,5Hz, 1H), 6,36(m, 1H).

Etapa C: [1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-3-metilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo

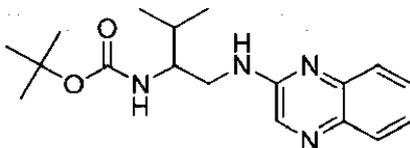
20 Se disolvió ftalimida (2,74 g, 18,6 mmoles) en tetrahidrofurano seco (120 ml). Se añadieron trifetilfosfina (9,76 g, 37,2 mmoles) y (1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Etapa B, 2,52 g, 12,4 mmoles). La disolución incolora resultante se enfrió a 0 °C y se agitó bajo nitrógeno. Entonces se añadió lentamente diisopropilazodicarboxilato (6,27 g, 31 mmoles). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con mezcla hexano:acetato de etilo (3:1) proporcionando 2,7 g, 65 % del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,03 (t, *J*=9,2Hz, 6H), 1,2 (s, 9H), 1,80-1,90 (m, 1H), 3,63-3,96 (m, 3H), 4,50-4,60 (m, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,80-7,90(m, 2H).

Etapa D: (1-amino-3-metilbutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

30 Se disolvió [1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-3-metilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Etapa C, 1,60 g, 4,8 mmoles) en etanol (40 ml) y se añadió hidracina hidratada (2,1 g, 33,6 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 45 minutos, se enfrió y se filtró. El sólido se lavó con dietil éter. Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron a vacío proporcionando un sólido. El producto en bruto precipitó

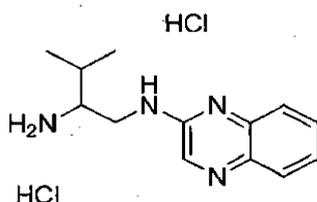
en hexano proporcionando 0,47 g, 48 % del compuesto del título como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,70-0,75 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,65-1,74 (m, 1H), 2,40-2,57 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 6,45-6,50(m, 1H).

Etapa E: [3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)butan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



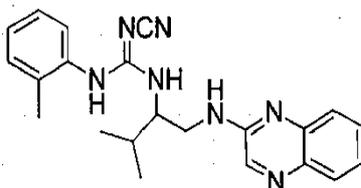
- 5 A una disolución de 2-cloroquinoxalina (400 mg, 2,43 mmoles) en dimetilformamida (30 ml) se añadió (1-amino-3-metilbutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Etapa D, 491 mg, 2,43 mmoles) y diisopropiletilamina (376 mg, 2,91 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezcla de acetato de etilo: hexano (1:4) proporcionando 200 mg, 25 % del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,80-1,93 (m, 6H), 1,33 (s, 9H), 1,75-1,82 (m, 1H), 3,25-1,35 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 2H), 6,65-6,71(m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,50-7,82 (m, 3H), 7,74 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).

Etapa F: diclorhidrato de 3-metil- $N^1$ -(quinoxalin-2-il)butano-1,2-diamina



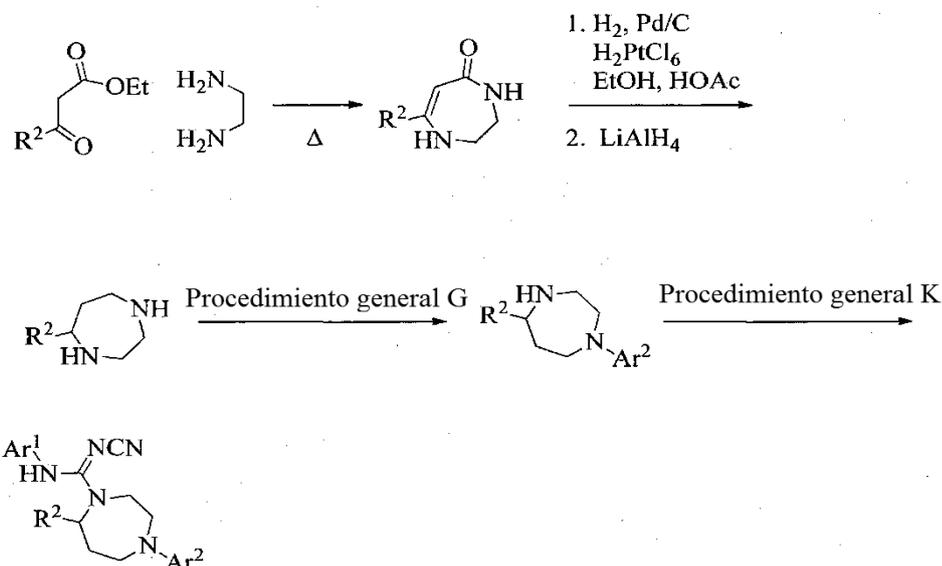
- 15 A una disolución de [3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)butan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Etapa E, 200 mg, 0,61 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces se concentró proporcionando 180 mg, 100 % del compuesto del título como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,00-1,12 (m, 6H), 2,05-2,15 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,62-3,90 (m, 2H), 7,46 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 7,66(t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 8,59 (s, 1H).

Etapa G: 2-ciano-1-(2-metilfenil)-3-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)butan-2-il]guanidina



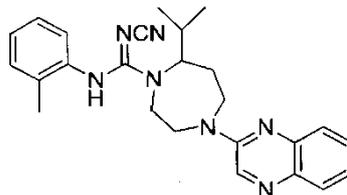
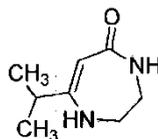
- 20 A una mezcla de  $N^1$ -ciano- $N$ -(2-metilfenil)carbamimidato de fenilo (150 mg, 0,59 mmoles, preparado usando el Procedimiento general F) y diclorhidrato de 3-metil- $N^1$ -(quinoxalin-2-il)butano-1,2-diamina (Etapa F, 181 mg, 0,59 mmoles) se añadió acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (181 mg, 1,79 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en horno microondas (CEM, Discover®-SP con ActiVent®, 300 W máximo) a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (10 ml). La disolución orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezcla de acetato de etilo:hexano (1:1) proporcionando 40 mg, 17 % del compuesto del título como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,95(m, 6H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 3,44-3,71 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 6,97-7,16 (m, 4H), 7,32 (t,  $J=6,8$ Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,5 (t,  $J=6,8$  Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,76(d,  $J=8$  Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61(s, 1H); EM (ESI)  $m/z$  388,9 ( $M+1$ ) $^+$ .

## Esquema 11. Formación de 1,4-diazepanocianoguanidinas



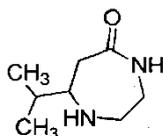
## Ejemplo 3.1

*N*'-ciano-7-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboximidamida

5 Etapa A: 7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-1,4-diazepin-5-ona

La reacción se llevó a cabo a presión atmosférica en un matraz redondo equipado con agitador magnético y aparato azeotrópico de Dean-Stark. Se añadió etilendiamina (3,73 g, 62,01 mmoles, 4,15 ml) a 4-metil-3-oxopentanoato de etilo (1,0 eq., 62,01 mmoles, 9,81 g, 10,0 ml) en xileno seco (40 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con xileno, éter y hexano y se secó a vacío proporcionando 4,48 g, 47 % del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,12 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H), 2,27 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 4,55-4,60 (t,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 6,54 (s a, 1H).

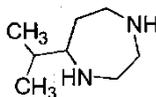
## Etapa B: 7-isopropil-1,4-diazepan-5-ona



Se añadió catalizador (mezcla de 10 % de Pd sobre carbón vegetal (650 mg) y  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$  (228 mg)) a una disolución de 7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-1,4-diazepin-5-ona (Etapa A, 3,48 g, 22,58 mmoles) en etanol (100 ml) y ácido acético (5 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 bar y 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a vacío a sequedad. El residuo aceitoso se dispersó en disolución acuosa al 10 % de carbonato de potasio (200 ml) y entonces se extrajo con cloroformo (30 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 1,08 g, 31 % del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,60-0,95

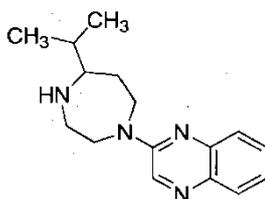
(m, 6H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,19-2,31 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 2H), 2,48-2,74 (m, 1H), 2,75-3,01 (m, 2H), 3,06-3,22 (m, 1H), 7,45 (s a, 1H).

Etapa C: 5-isopropil-1,4-diazepano



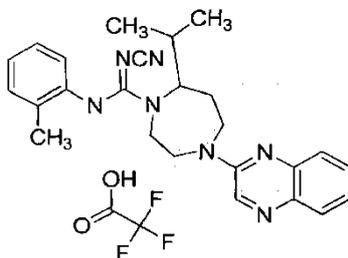
- 5 Se añadió hidruro de litio y aluminio (23,48 mmoles, 889 mg) a una disolución de 7-isopropil-1,4-diazepan-5-ona (Etapa B, 1,08 g, 6,90 mmoles) en tetrahidrofurano seco (115 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 30 % de tartrato de sodio y potasio acuoso (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con tetrahidrofurano. Se combinaron el filtrado y los lavados y se concentraron a sequedad a vacío proporcionando 890 mg, 91 % del compuesto del título como un aceite amarillo. EM (ESI)  $m/z$  143,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa D: 2-(5-isopropil-1,4-diazepan-1-il)quinoxalina



- 15 Se sintetizó el compuesto según el procedimiento descrito en Ilustración del Procedimiento general G (Preparación de 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina, Ejemplo G1) haciendo variaciones no críticas usando 5-isopropil-1,4-diazepano en lugar de 2-isopropilpiperazina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo 334 mg, 25 %. EM (ESI)  $m/z$  271,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa E: trifluoroacetato de *N'*-ciano-7-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboximidamida

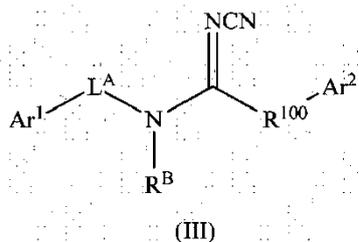
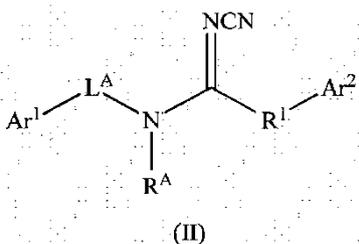
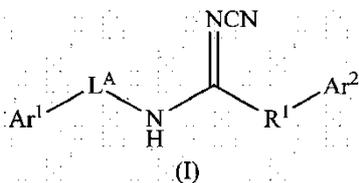


- 20 Se sintetizó el compuesto según el procedimiento descrito para la preparación de trifluoroacetato de *N'*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida (Ilustración del Procedimiento K, Ejemplo 1.3) haciendo variaciones no críticas usando 2-(5-isopropil-1,4-diazepan-1-il)quinoxalina en lugar de 2-(3-isopropilpiperazin-1-il)quinoxalina. El producto en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm × 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50 % de acetonitrilo en 0,02 % de ácido trifluoroacético/agua durante 15 minutos; 50-100 % de acetonitrilo en 0,02 % de ácido trifluoroacético/agua durante 5 minutos; caudal: 25 ml/minuto; temperatura: 25 °C) proporcionando 79 mg, 15 % del compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,91 (s a, 6H), 1,50-1,93 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,93-2,14 (m, 2H), 2,96-3,68 (m, 8H), 6,43-7,28 (m, 4H), 7,39 (s a, 1H), 7,59 (s a, 2H), 7,83 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H); EM (ESI)  $m/z$  428,6 (M+1)<sup>+</sup>.

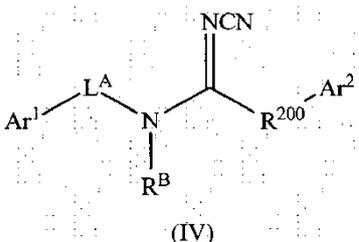
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en prevenir y/o tratar infección por VRS, o en prevenir y/o inhibir replicación de un virus de ácido ribonucleico (ARN), teniendo el compuesto la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5

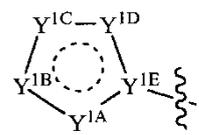
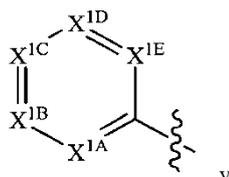
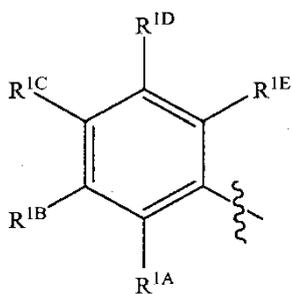


o



10 en las que:

Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



15

en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-

$R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alquileo y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alquileo y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alquileo,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicilo, haloalcoxi y haloalquilo; o

$R^{1B}$  y  $R^{1C}$ , o  $R^{1C}$  y  $R^{1D}$ , o  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  tomados conjuntamente son  $-O-CH_2-O-$ ;

$X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

$R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alquileo  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alquileo y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alquileo y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alquileo y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alquileo,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicilo, haloalcoxi y haloalquilo;

$Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

$Y^{1E}$  es N o C;

en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

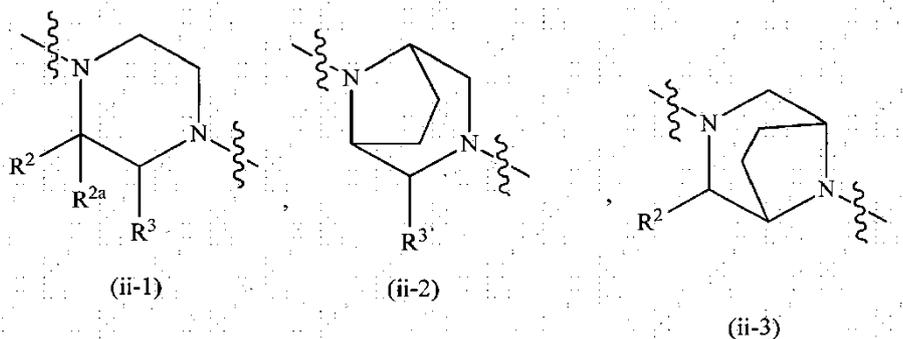
$R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alquileo  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alquileo y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alquileo y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alquileo y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alquileo,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

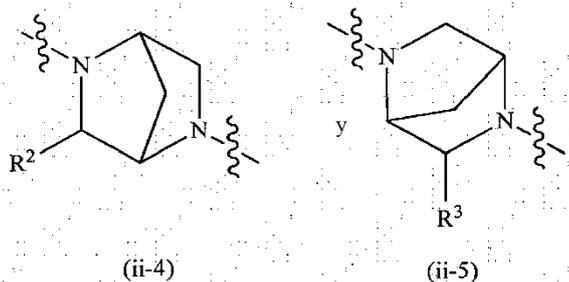
$L^A$  es enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno o alquilo;

$R^A$  es alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

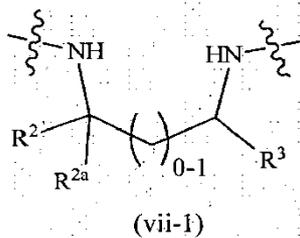
$R^B$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en:

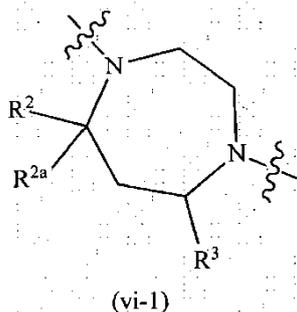




R<sup>100</sup> es (vii-1):



R<sup>200</sup> es (vi-1):



5

en las que R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquinilo, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>2</sup>alquil-; en las que

cuando ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están presentes, uno o ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno; o

10 R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

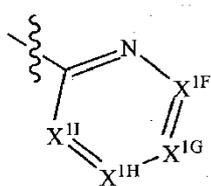
15 G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>c</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>);

L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que L<sup>c</sup> en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

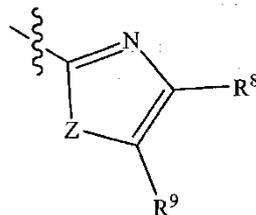
20 R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



(iii-1)



(iii-2)

$X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

5  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

10  $R^4$  y  $R^5$ ;  $R^5$  y  $R^6$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ;

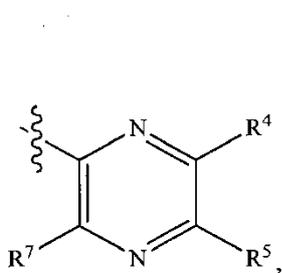
en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y  $NR^e$ ; y

$R^8$  y  $R^9$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

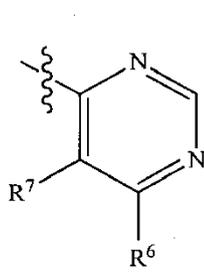
15  $R^8$  y  $R^9$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ .

2. El compuesto o sal de fórmula (I) para el uso de la reivindicación 1, en la que

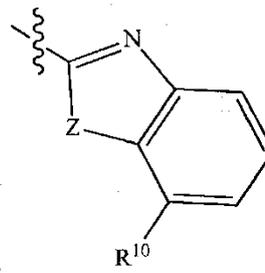
20  $Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



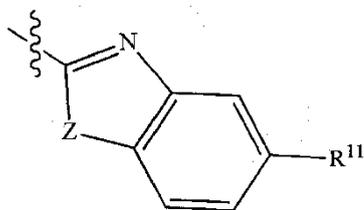
(iii-3)



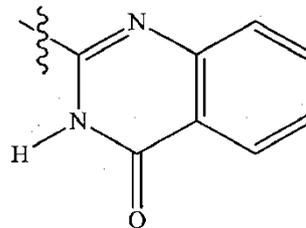
(iii-4)



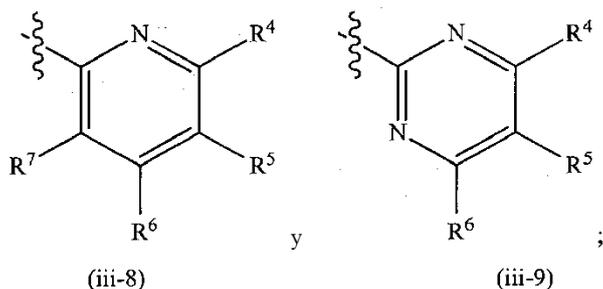
(iii-5)



(iii-6)



(iii-7)



en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

R<sup>4</sup> es heterocíclico y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o

- 5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

- 10 en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 15 en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

- 20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

3. El compuesto o sal de fórmula (I) para el uso de la reivindicación 1, en la que

R<sup>1A</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi; y

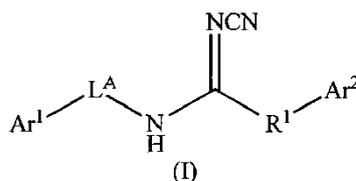
R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo.

4. El compuesto o sal de fórmula (I) para el uso de la reivindicación 1, en la que

- 25 R<sup>1AX</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

uno de X<sup>1B</sup> y X<sup>1D</sup> es N, y el otro es CR<sup>1BX</sup> o CR<sup>1DX</sup>, respectivamente, en la que R<sup>1BX</sup> y R<sup>1DX</sup> son hidrógeno; y R<sup>1CX</sup> y R<sup>1EX</sup> son cada uno hidrógeno.

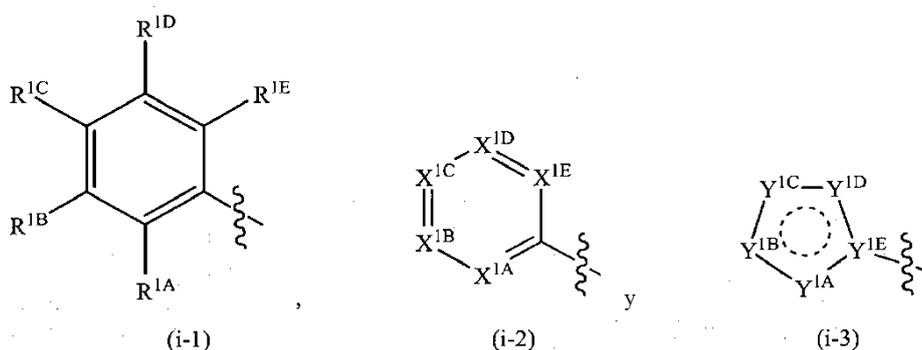
5. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, teniendo el compuesto la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



- 30

en la que:

Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en las que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; alcoxi  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquilitio; y tioalquilo;

$R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o haloalquilo;

$X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

$R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquilitio; y tioalquilo;

$R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  son cada uno hidrógeno;

$Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$ , y  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

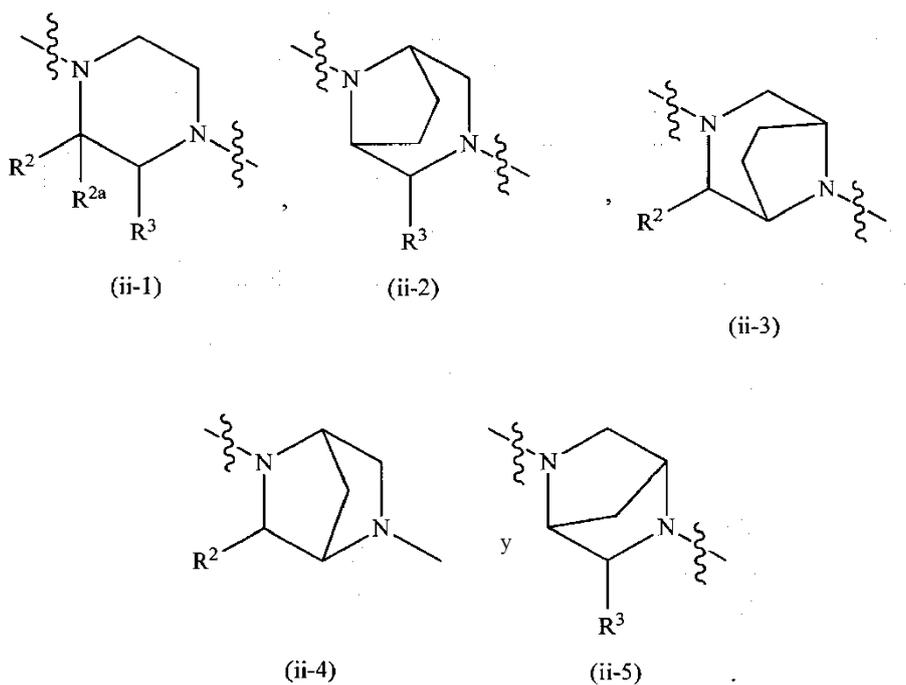
$Y^{1E}$  es N o C;

en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

$R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquilitio; y tioalquilo;

$L^A$  es enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno hidrógeno;

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en:



en las que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquinilo, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$  alquil- en las que

5

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

$G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

10

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alquilenilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

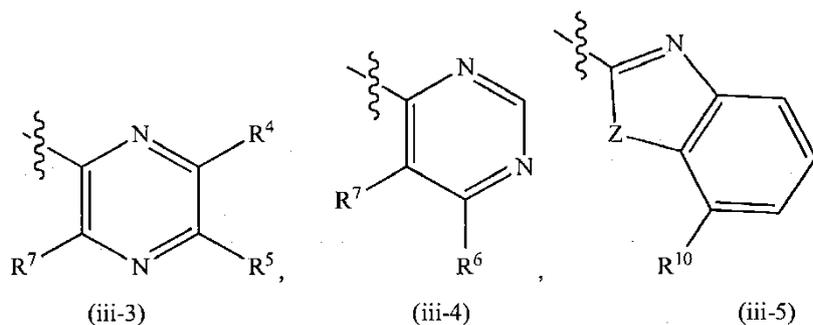
15

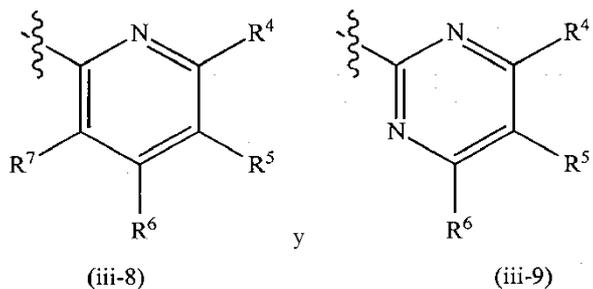
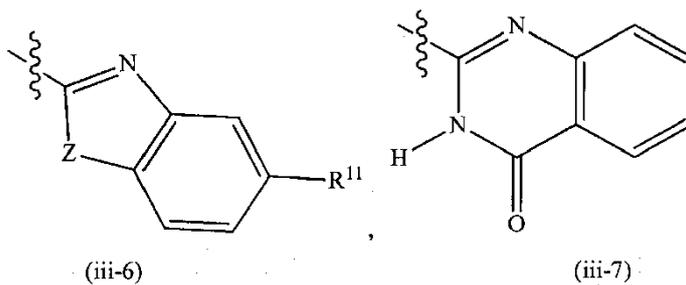
$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

20

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:





en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

5 R<sup>4</sup> es heterociclilo y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

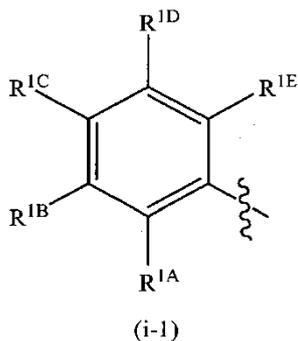
15 en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

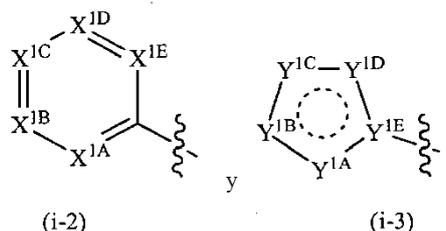
6. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 5, en el que Ar<sup>1</sup> es (i-1):



en las que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; alcoxi  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquil e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo; y

$R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o haloalquilo.

7. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 5, en el que  $Ar^1$  es heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en las que,  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

$R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

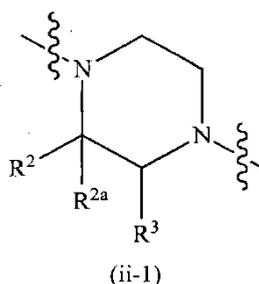
$Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$  respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

$Y^{1E}$  es N o C;

en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo; y

$R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo.

8. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 5, en el que  $R^1$  es (ii-1),



en la que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; alquino; oxoalquilo; hidroxialquilo; alcohalquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; tioalquilo; y  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; o

5  $R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

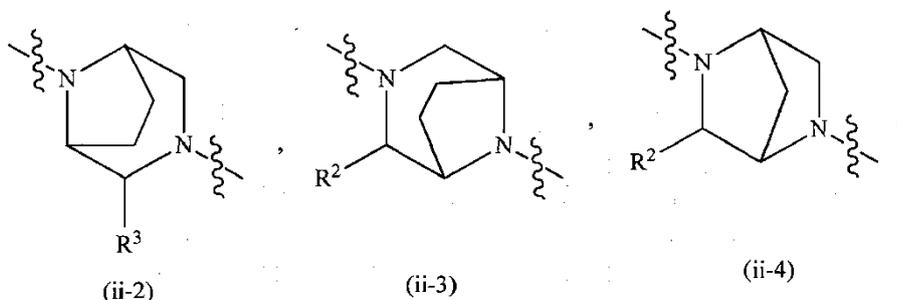
10  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^e)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

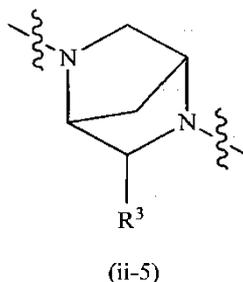
15  $R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ; y

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ .

9. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 5, en el que  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en



20 y



25 en la que  $R^2$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; alquino; oxoalquilo; hidroxialquilo; alcohalquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; tioalquilo; y  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-;

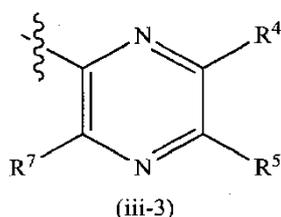
G<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y G<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-R<sup>f</sup>, -CN, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S-R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-O-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CN, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-C(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-OC(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>H, -L<sup>c</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -L<sup>c</sup>-S-R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-S(O)R<sup>f</sup>, -L<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup> y -L<sup>c</sup>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>f</sup>);

L<sup>c</sup>, en cada aparición, es independientemente alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que L<sup>c</sup> en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 5, en el que Ar<sup>2</sup> es

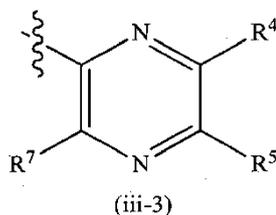


en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

R<sup>4</sup> es heterocíclico y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno.

11. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 5, en el que

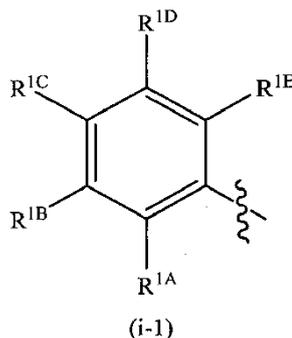


en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

12. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 5, en el que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado.

13. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 5, en el que

Ar<sup>1</sup> es (i-1):



en la que  $R^{1A}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alquenilo  $C_1-C_6$ ; alquínilo  $C_1-C_6$ ; alcoxi  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en la que  $L^1$  es un enlace o alquileo y  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquil e hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alquileo y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alquileo y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alquileo,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

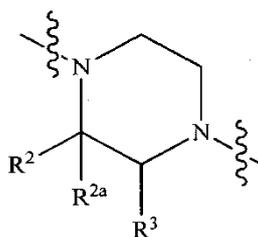
5

10

$R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno o haloalquilo;

$L^A$  es enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno hidrógeno;

$R^1$  es



(ii-1)

en la que

15

$R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquínilo, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^2$ alquil-; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

20

$G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R)S(O)_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

25

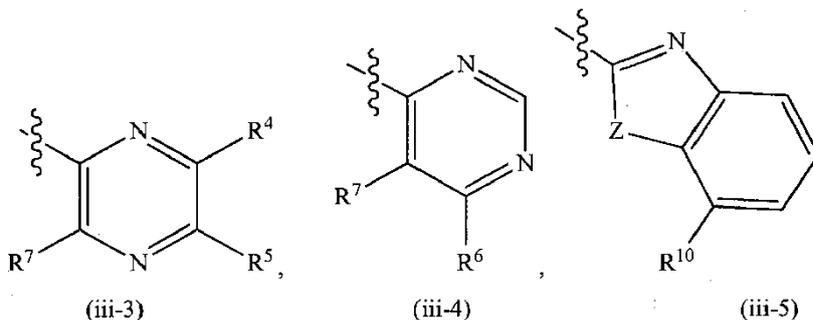
$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alquileo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

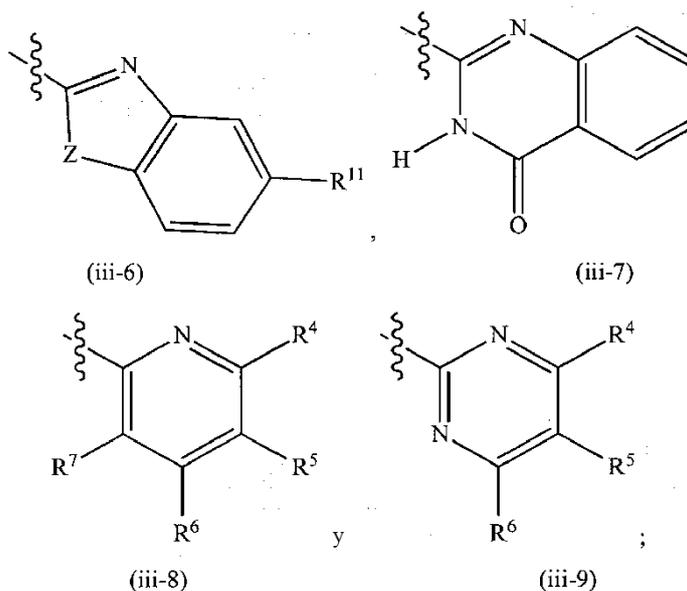
$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

30

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:





en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

5 R<sup>4</sup> es heterociclilo y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

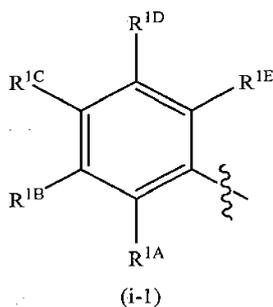
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

14. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 13, en el que

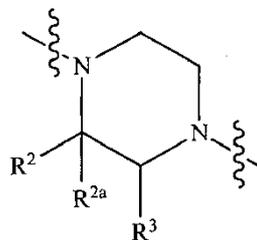
Ar<sup>1</sup> es (i-1):



en la que R<sup>1A</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo;

R<sup>1</sup> es



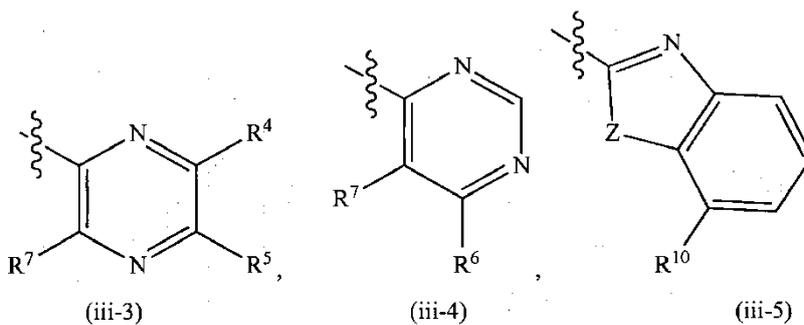
(ii-1)

5

en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2a</sup> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

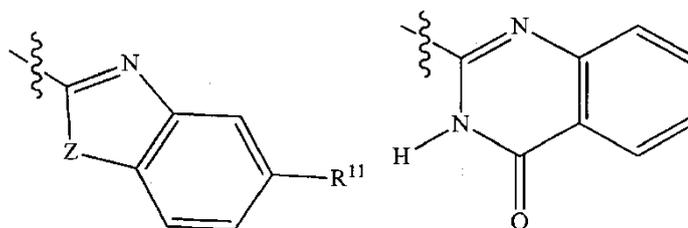
R<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



(iii-3)

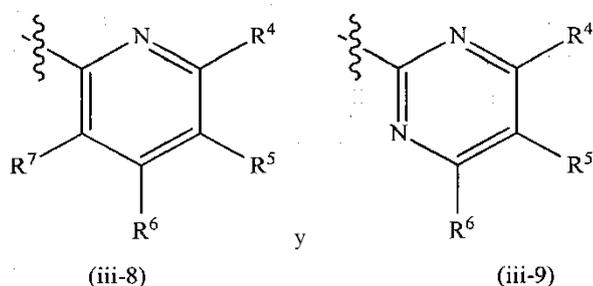
(iii-4)

(iii-5)



(iii-6)

(iii-7)



(iii-8)

(iii-9)

10

en las que para (iii-3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno y R<sup>7</sup> es ciano; o

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

R<sup>4</sup> es heterociclilo y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno; o

15

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

en las que para (iii-4), R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo o pirrol condensado;

en las que para (iii-5) y (iii-6), Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH y NCH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o halógeno;

5 R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

en las que para (iii-8), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, un anillo de piridina condensado, o un anillo de pirazina condensado cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

10 en las que para (iii-9), R<sup>4</sup> es hidrógeno o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-amino, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

15 15. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

*N*'-ciano-4-(3-cianopirazin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

5-4-[*N*-(2-clorofenil)-*N*'-cianocarbamididoil]-3-isopropilpiperazin-1-il}pirazin-2-carboxilato de metilo;

*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

20 4-(7-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

4-(1,3-benzotiazol-2-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-2-isopropil-4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-carboximidamida;

4-(1*H*-bencimidazol-2-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;

25 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboximidamida;

(2*R*)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

(2*S*)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

30 *N*-(4-clorofenil)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(4-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metoxifenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*-(2-clorofenil)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

35 *N*'-ciano-*N*-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-*N*-(2-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

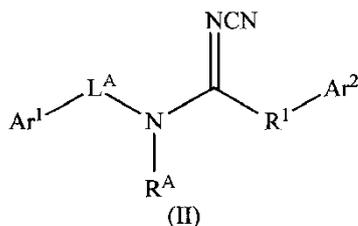
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*-(3-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-*N*-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboximidamida;

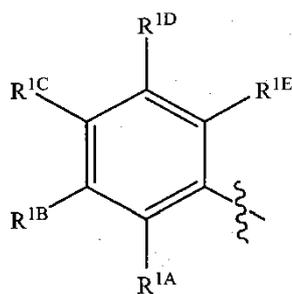
- N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*'-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-isopropilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)-*N*'-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-(3-clorofenil)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
5 *N*'-ciano-*N*'-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*'-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*'-(2-fluoro-6-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
10 *N*'-ciano-*N*'-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-metilbencil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-(3-*terc*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isobutil-*N*'-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isobutil-*N*'-(3-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
15 *N*'-ciano-*N*'-(2-fluorofenil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*'-(3-fluorofenil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-(2-clorofenil)-*N*'-ciano-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-metil-*N*'-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*'-(2-metilfenil)-8-(quinoxalin-2-il)-5,8-diazaespiro[3.5]nonano-5-carboximidamida;  
20 *N*'-ciano-2-etil-*N*'-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-*N*'-(2-metilfenil)-7-(quinoxalin-2-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboximidamida;  
2-*terc*-butil-*N*'-ciano-*N*'-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
2-*sec*-butil-*N*'-ciano-*N*'-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-ciclohexil-*N*'-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
25 *N*'-ciano-2-(ciclohexilmetil)-*N*'-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-4-(6,7-dimetilquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-4-(6,7-difluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)-4-(3-metilquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)-4-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;  
30 *N*'-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
4-(7-cloroquinoxalin-2-il)-*N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)-4-(7-metilquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)-4-[6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-4-(6,7-dicloroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
35 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)-4-[8-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-4-(7-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*'-ciano-2-isopropil-*N*'-(2-metilfenil)-4-(quinolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;

- N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinazolin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-[6-(morfolin-4-il)pirazin-2-il]piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-4-[4-(ciclohexilamino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il]-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-6-il)piperazin-1-carboximidamida;  
5 *N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(1,8-naftiridin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
(2*S*)-*N*-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropil-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isopropil-4-(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isopropil-4-(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-*N*-(2-metilfenil)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-3-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
10 (2*S*)-*N*-(2-clorofenil)-*N*-ciano-4-(6-fluoroquinoxalin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(4-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida;  
*N*-ciano-2-isopropil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida; y  
*N*-ciano-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida.
16. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, teniendo el compuesto la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

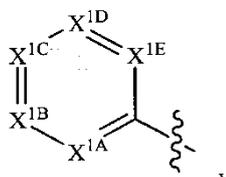


en la que:

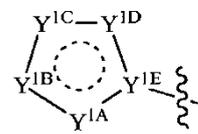
Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



(i-1)



(i-2)



(i-3)

- 20 en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcóxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;
- 25
- 30 R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocíclico, haloalcoxi y haloalquilo; o

$R^{1B}$  y  $R^{1C}$ , o  $R^{1C}$  y  $R^{1D}$ , o  $R^{1D}$  y  $R^{1E}$  tomados conjuntamente son  $-O-CH_2-O-$ ;

$X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

5  $R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en la que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

10  $R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

15  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$  respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

20  $Y^{1E}$  es N o C;

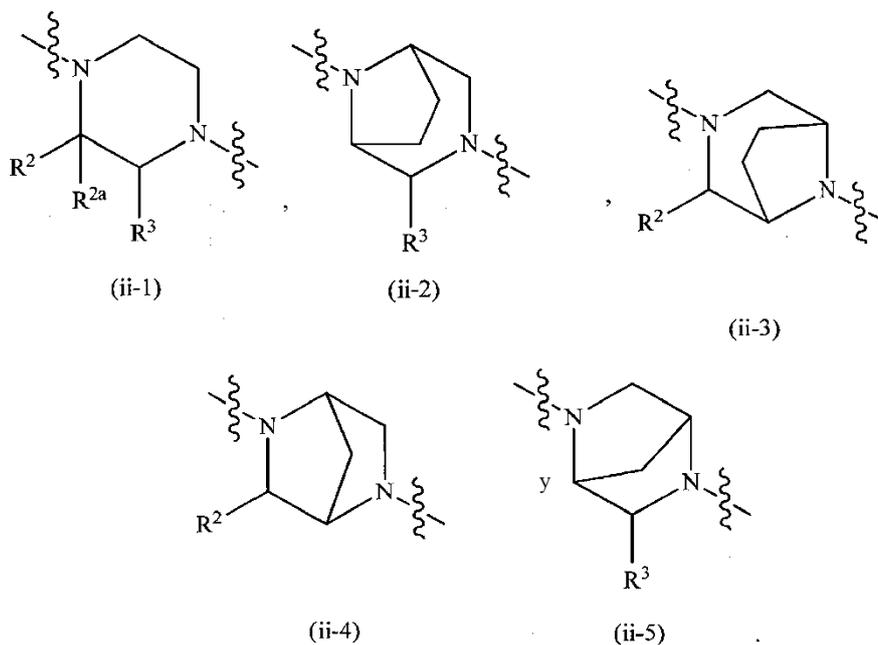
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

25  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$ ; alqueno  $C_1-C_6$ ; alquino  $C_1-C_6$ ; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

30  $L^A$  es un enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno o alquilo;

$R^A$  es alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en:



en las que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_1-C_6$ , haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en las que

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

5  $R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^3$  es hidrógeno;

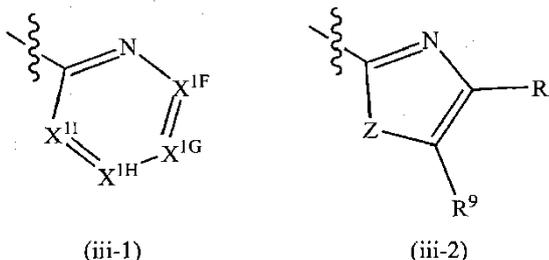
$G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo  $C_3-C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en el que el cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



20  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

$R^4$  y  $R^5$ ;  $R^5$  y  $R^6$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ;

30 en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y  $NR^e$ ; y

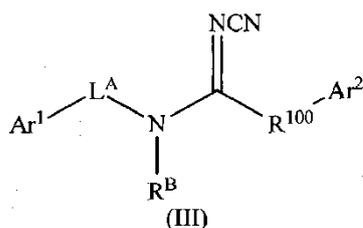
$R^8$  y  $R^9$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ ; o

$R^8$  y  $R^9$  y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo,  $-OR^f$  y  $-CO_2R^f$ .

17. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

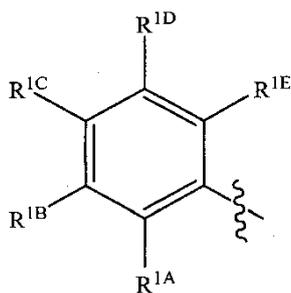
40 *N*'-ciano-2-isopropil-*N*-metil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)piperazin-1-carboximidamida.

18. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, teniendo el compuesto la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

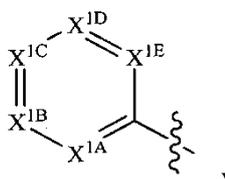


en la que:

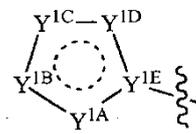
Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



(i-1)



(i-2)



(i-3)

5

en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1'</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1'</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroalquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroalquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroalquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroalquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

10

R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o

15

R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-;

X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son CR<sup>1AX</sup>, CR<sup>1BX</sup>, CR<sup>1CX</sup>, CR<sup>1DX</sup> y CR<sup>1EX</sup>, respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de X<sup>1A</sup>, X<sup>1B</sup>, X<sup>1C</sup>, X<sup>1D</sup> y X<sup>1E</sup> son N; en las que

20

R<sup>1AX</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1'</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1'</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroalquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroalquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroalquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroalquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

25

R<sup>1BX</sup>, R<sup>1CX</sup>, R<sup>1DX</sup> y R<sup>1EX</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo;

30

Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son CR<sup>1AY</sup> o NR<sup>1AY</sup>, CR<sup>1BY</sup> o NR<sup>1BY</sup>, CR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1CY</sup>, CR<sup>1DY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> son NR<sup>1AY</sup>, NR<sup>1BY</sup>, NR<sup>1CY</sup> o NR<sup>1DY</sup>, respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de Y<sup>1A</sup>, Y<sup>1B</sup>, Y<sup>1C</sup> e Y<sup>1D</sup> es O o S;

35

Y<sup>1E</sup> es N o C;

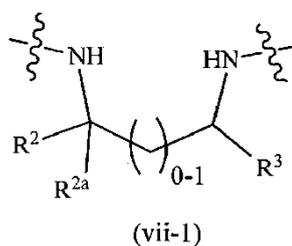
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

5  $R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CV}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxi alquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^6$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

10  $L^A$  es un enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno o alquilo;

$R^B$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$R^{100}$  es (vii-1):



15 en la que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi alquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en la que

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^3$  es hidrógeno;

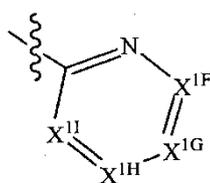
20  $G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-OR^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-SR^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

25  $L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxil;

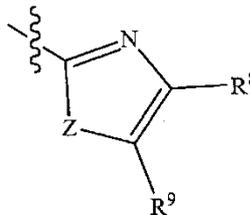
$R^e$ , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

30  $R^f$  está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$Ar^2$  está seleccionado del grupo que consiste en:



(iii-1)



(iii-2)

35  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son  $CR^4$ ,  $CR^5$ ,  $CR^6$  y  $CR^7$ , respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de  $X^{1F}$ ,  $X^{1G}$ ,  $X^{1H}$  y  $X^{1I}$  son N; en las que

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>;

en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y NR<sup>e</sup>; y

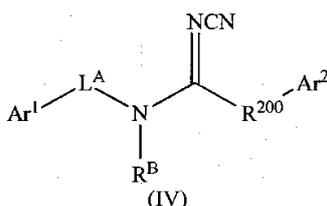
10 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o

15 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>.

19. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 18, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

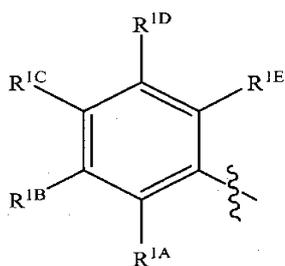
2-ciano-1-(2-metilfenil)-3-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)butan-2-il]guanidina.

20. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, teniendo el compuesto la fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

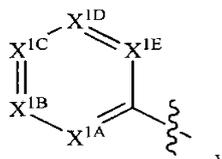


en la que:

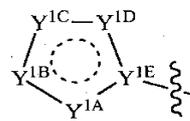
Ar<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



(i-1)



(i-2)



(i-3)

25 en las que R<sup>1A</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alquilamino; dialquilamino; alcoxi-alquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; -L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1</sup> o -L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en las que L<sup>1</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>2</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; -L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que L<sup>3</sup> es un enlace o alqueno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo; -L<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>6</sup>, en la que L<sup>4</sup> es un enlace o alqueno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>6</sup> es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

30 R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo; o

35 R<sup>1B</sup> y R<sup>1C</sup>, o R<sup>1C</sup> y R<sup>1D</sup>, o R<sup>1D</sup> y R<sup>1E</sup> tomados conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-;

$X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son  $CR^{1AX}$ ,  $CR^{1BX}$ ,  $CR^{1CX}$ ,  $CR^{1DX}$  y  $CR^{1EX}$ , respectivamente, o N; en las que 1, 2 o 3 de  $X^{1A}$ ,  $X^{1B}$ ,  $X^{1C}$ ,  $X^{1D}$  y  $X^{1E}$  son N; en las que

$R^{1AX}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo y  $R^6$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$R^{1BX}$ ,  $R^{1CX}$ ,  $R^{1DX}$  y  $R^{1EX}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi y haloalquilo,;

$Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $CR^{1AY}$  o  $NR^{1AY}$ ,  $CR^{1BY}$  o  $NR^{1BY}$ ,  $CR^{1CY}$  o  $NR^{1CY}$ ,  $CR^{1DY}$  o  $NR^{1DY}$  respectivamente, o N, O o S; en las que 0, 1, 2, 3 o 4 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  son  $NR^{1AY}$ ,  $NR^{1BY}$ ,  $NR^{1CY}$  o  $NR^{1DY}$ , respectivamente, o N; en las que 0 o 1 de  $Y^{1A}$ ,  $Y^{1B}$ ,  $Y^{1C}$  e  $Y^{1D}$  es O o S;

$Y^{1E}$  es N o C;

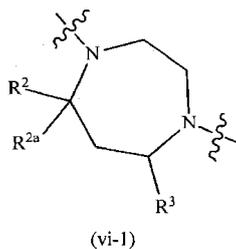
en las que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de (i-3) es un heteroátomo;

$R^{1AY}$ ,  $R^{1BY}$ ,  $R^{1CY}$  y  $R^{1DY}$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; alcoxialquilo; aminoalquilo; *N*-alquilaminoalquilo; *N,N*-dialquilaminoalquilo;  $-L^1-C(O)-OR^1$  o  $-L^1-S(O)_2R^1$ , en las que  $L^1$  es un enlace o alqueno y  $R^1$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^2-O-C(O)-R^2$ , en la que  $L^2$  es un enlace o alqueno y  $R^2$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo;  $-L^3-C(O)-NR^3R^4$ , en la que  $L^3$  es un enlace o alqueno y  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo;  $-L^4-NR^5-C(O)-R^6$ , en la que  $L^4$  es un enlace o alqueno,  $R^5$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^6$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo; sulfamoilo; *N*-(alquil)sulfamoilo; *N,N*-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; alquiltio; y tioalquilo;

$L^A$  es un enlace o  $CR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno o alquilo;

$R^B$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$R^{200}$  es (vi-1):



en la que  $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^3$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, alquino, oxoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, tioalquilo,  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^2$ alquil-; en la que

cuando ambos de  $R^2$  y  $R^3$  están presentes, uno o ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; o

$R^2$ ,  $R^{2a}$ , y el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y  $R^3$  es hidrógeno;

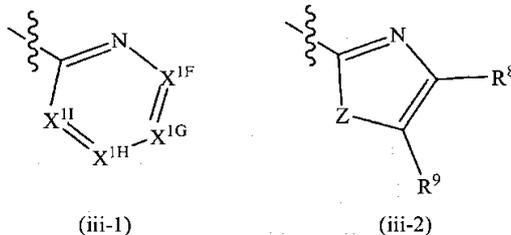
$G^1$  es arilo o heteroarilo y  $G^2$  es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en las que el arilo, el heteroarilo y el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-O-R^f$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-S-R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^e)(R^f)$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^f$ ,  $N(R^f)C(O)O(R^f)$ ,  $-L^c-O-R^f$ ,  $-L^c-CN$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-L^c-CON(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-C(O)R^f$ ,  $-L^c-OC(O)R^f$ ,  $-L^c-CO_2H$ ,  $-L^c-CO_2R^f$ ,  $-L^c-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-L^c-S-R^f$ ,  $-L^c-S(O)_2R^f$ ,  $-L^c-S(O)R^f$ ,  $-L^c-SO_2N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^e)(R^f)$ ,  $-L^c-N(R^f)S(O)_2R^f$  y  $-L^c-N(R^f)C(O)O(R^f)$ ;

$L^c$ , en cada aparición, es independientemente alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en las que  $L^c$  en cada aparición está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos o 1 o 2 hidroxilo;

R<sup>e</sup>, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 R<sup>f</sup> está seleccionado en cada aparición independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Ar<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en:



X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son CR<sup>4</sup>, CR<sup>5</sup>, CR<sup>6</sup> y CR<sup>7</sup>, respectivamente, o N; en las que 0, 1 o 2 de X<sup>1F</sup>, X<sup>1G</sup>, X<sup>1H</sup> y X<sup>1I</sup> son N; en las que

10 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado, pirrol, piridina, o pirazina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>;

en las que Z está seleccionado del grupo que consiste en O, S y NR<sup>e</sup>; y

20 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup>; y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>; o

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y los átomos a los que están unidos tomados conjuntamente forman un anillo de fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, haloalcoxi, haloalquilo, -OR<sup>f</sup> y -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>.

25 21. El compuesto o sal para el uso de la reivindicación 20, en el que el compuesto es

*N*'-ciano-7-isopropil-*N*-(2-metilfenil)-4-(quinoxalin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboximidamida.

22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4, 9, 10, 15 y 17-21 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 23. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 4, 9, 10, 15 y 17-21 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; uno o más excipientes; y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en prevenir y/o tratar infección por VRS.

35 25. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en prevenir y/o inhibir la replicación de un virus de ácido ribonucleico (ARN).

26. El compuesto para el uso de las reivindicaciones 24 y 25, en el que la infección por VRS es de un virus VRS de grupo A o B.

40 27. El compuesto para el uso de las reivindicaciones 24 y 25, en el que la infección por VRS es de un mutante de un virus VRS.

28. Un método de preparación de compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 4, 9, 10, 15 y 17-21.