

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 749 097**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 257/04** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 498/06** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 501/46** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2016 PCT/US2016/014752**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16123028**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2016 E 16704973 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3250565**

(54) Título: **Tetrazolonas como bioisósteros de ácido carboxílico**

(30) Prioridad:

26.01.2015 US 201562107948 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2020

(73) Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

DUNCTON, MATTHEW y
SINGH, RAJINDER

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 749 097 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).

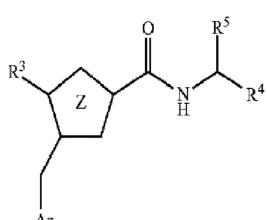
DESCRIPCIÓN

Tetrazolonas como bioisósteros de ácido carboxílico

Introducción

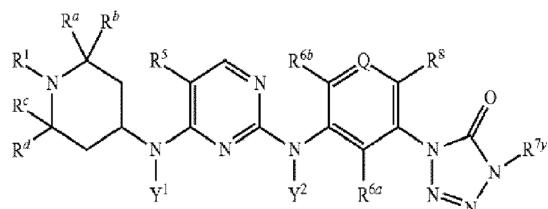
El tetrazol es un compuesto heterocíclico orgánico que incluye un anillo de 5 miembros de cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono (más hidrógenos), y tiene la fórmula química CH_2N_4 . Un grupo tetrazol-5-ona (también denominado "tetrazolona") incluye un oxígeno en la posición 5 del anillo tetrazol. Cuando el nitrógeno en la posición 4 de tetrazolona no está sustituido, la tetrazolona puede tener un pK_a similar en comparación con tetrazol, y puede reducir el coeficiente de reparto calculado entre octanol y agua (clog P). Además, la presencia de un oxígeno en el anillo tetrazolona puede estabilizar la localización de la densidad de electrones en la posición 4 de nitrógeno, lo que permite análogos 1,4-disustituidos. Una síntesis viable de compuestos que contienen el grupo tetrazolona puede usarse para producir compuestos que contiene el grupo tetrazolona.

El documento US 2011/0009409 A1 (Theravance - 13 de enero de 2011) y el documento US 2011/0178101 A1 (Fatheree *et al.* - 21 de julio de 2011) describen ambos determinados compuestos de la siguiente fórmula, que supuestamente son útiles como antagonistas del receptor AT_1 .

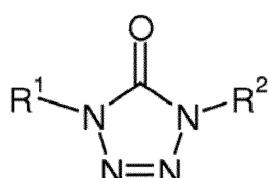


15

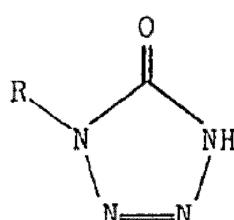
El documento US 2011/0130415 A1 (Singh *et al.* - 2 de junio de 2011) describe compuestos de la siguiente fórmula, que supuestamente son útiles como inhibidores de la proteína cinasa C (PKC).



20 La publicación internacional WO 2014/198592 A1 (F. Hoffmann-La Roche - 18 de diciembre de 2014) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula, que supuestamente son útiles como medicamentos.



El documento EP 0 638 561 A1 (Nihon Bayer Agrochem - 15 de febrero de 1995) describe métodos para la síntesis de compuestos de la siguiente fórmula.

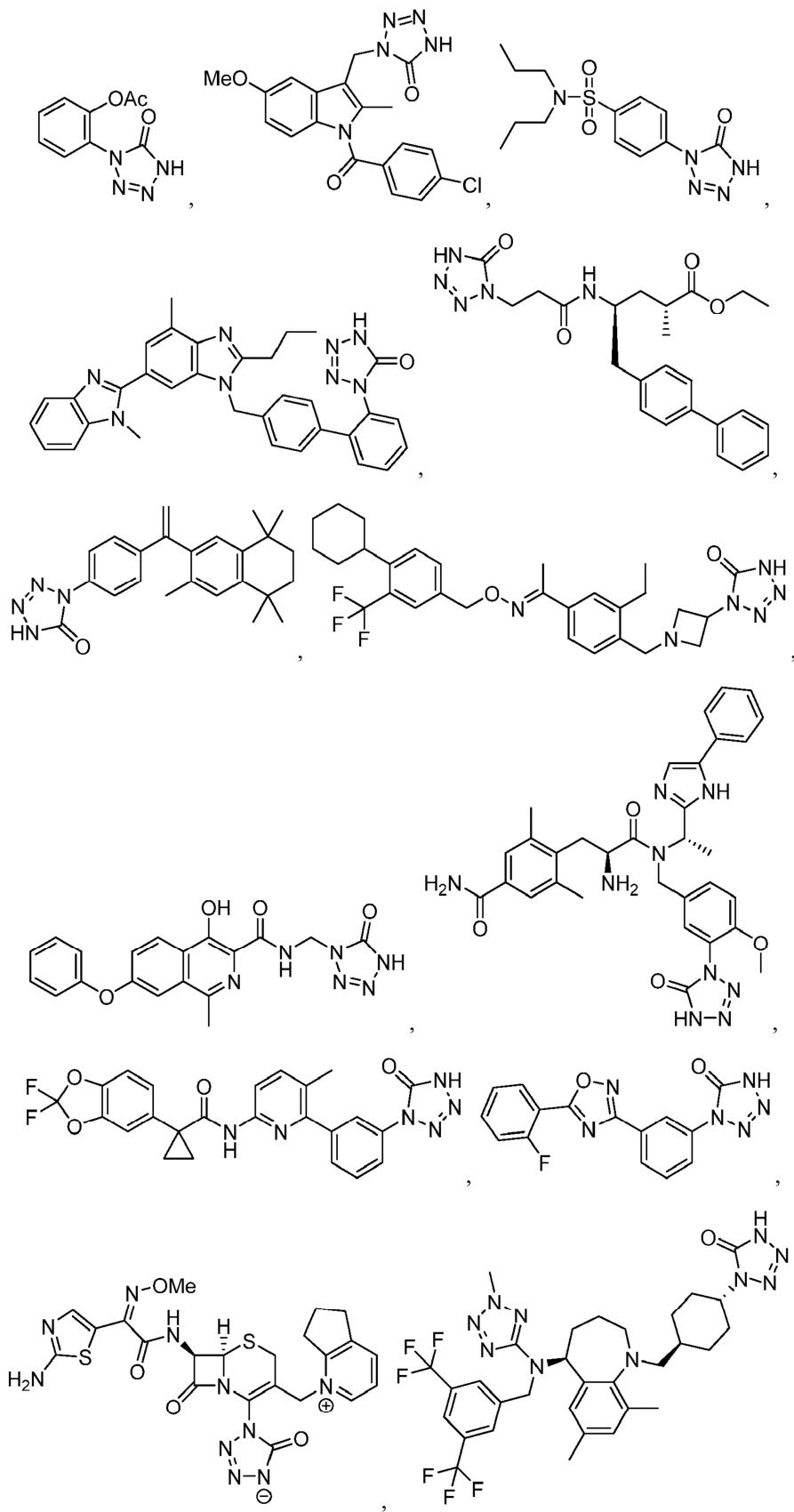


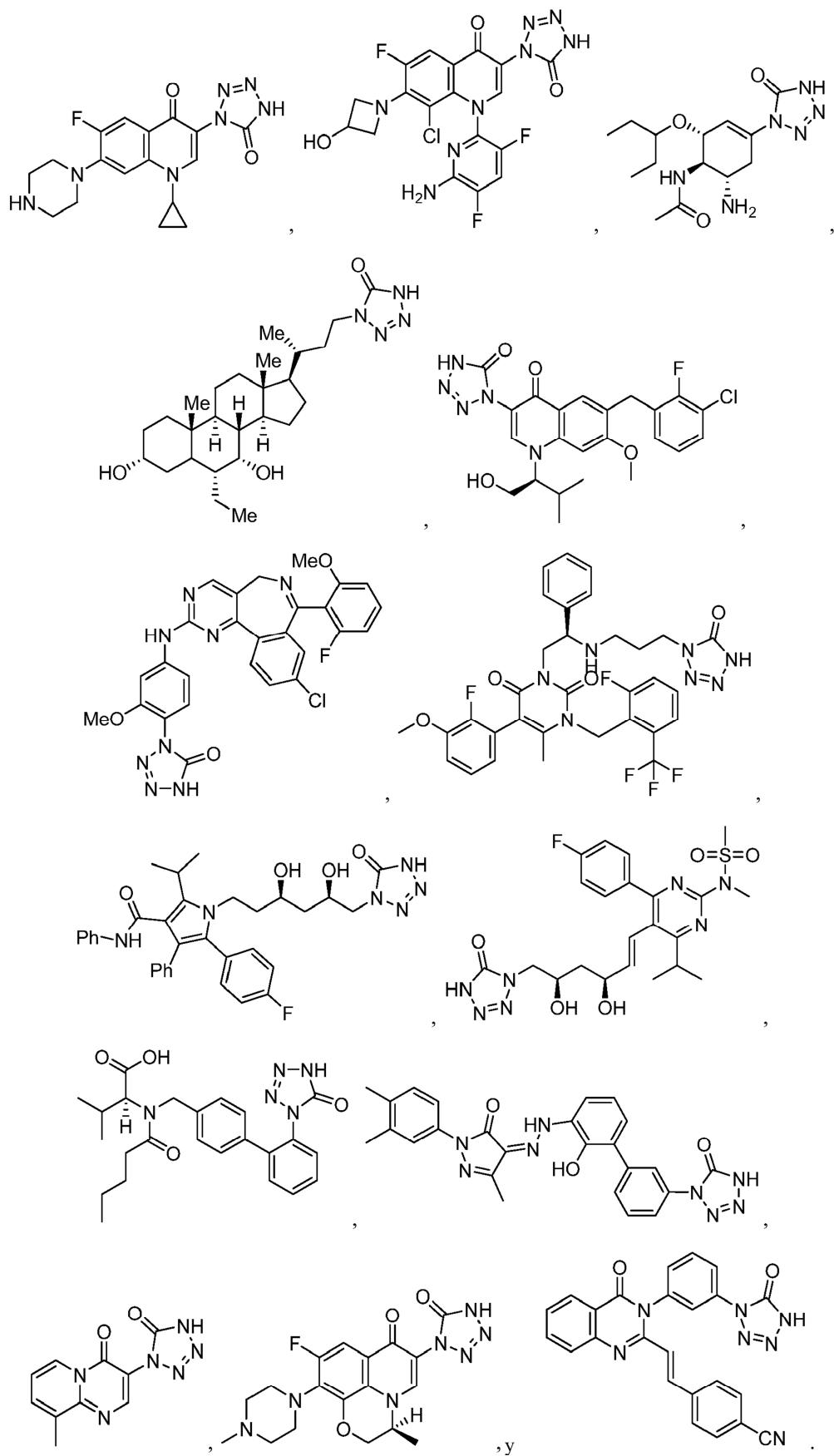
25 Ballatore *et al.*, 2013, ChemMedChem, Vol. 8, pág. 385-395 es un artículo de revisión que analizar isósteros y bioisósteros de ácido carboxílico, incluyendo tetrazoles.

Burger, 1991, Prog. Drug. Research, Vol. 37, pág. 287-371 es un artículo de revisión que analiza el isosterismo y bioisosterismo en el diseño de fármacos.

Compendio de la invención

Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de:





Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

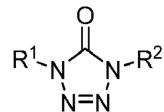
En una realización, la composición farmacéutica comprende además un segundo agente activo.

Un tercer aspecto de la invención es el compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto.

Descripción

- 5 La presente divulgación proporciona compuestos que incluyen un derivado de tetrazolona de un grupo carboxilo de un agente activo. En algunos casos, el agente activo es un agente biológicamente activo tal como, aunque sin limitación, un plaguicida, un herbicida o un compuesto terapéuticamente eficaz. Esta divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, y procesos para preparar estos compuestos.
- 10 En algunas realizaciones, el derivado de tetrazolona incluye una tetrazolona o una tetrazolona sustituida. Por "tetrazolona" se entiende un grupo tetrazol-5-ona.

Se proporcionan realizaciones de estructuras químicas a lo largo de toda la presente divulgación. A modo de ejemplo, dichos compuestos se representan por la siguiente fórmula:



- 15 en la que

R^1 es el agente activo; y

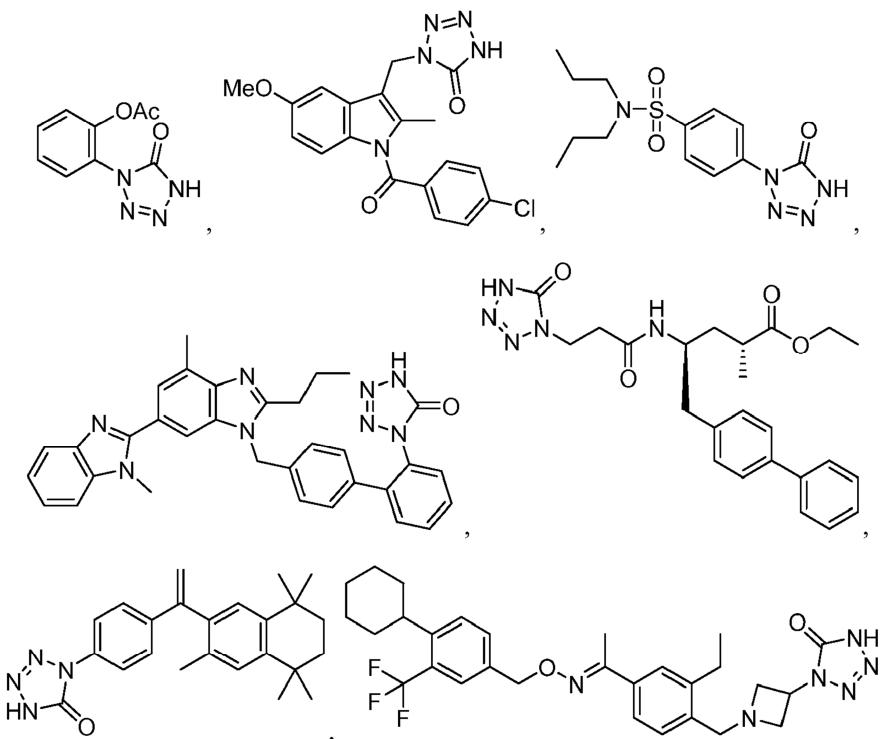
R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido; o una de sus sales o estereoisómeros.

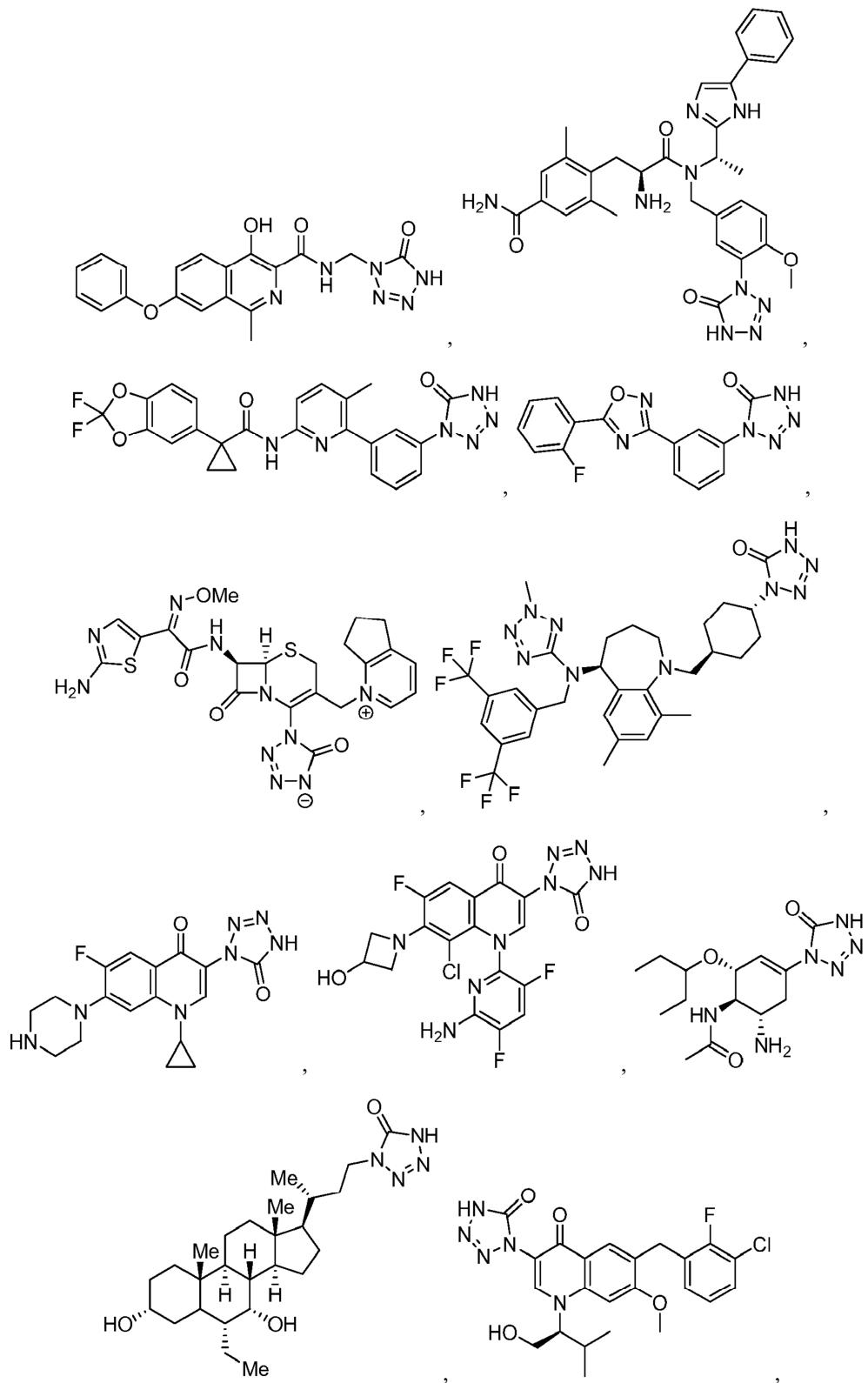
En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno o alquilo.

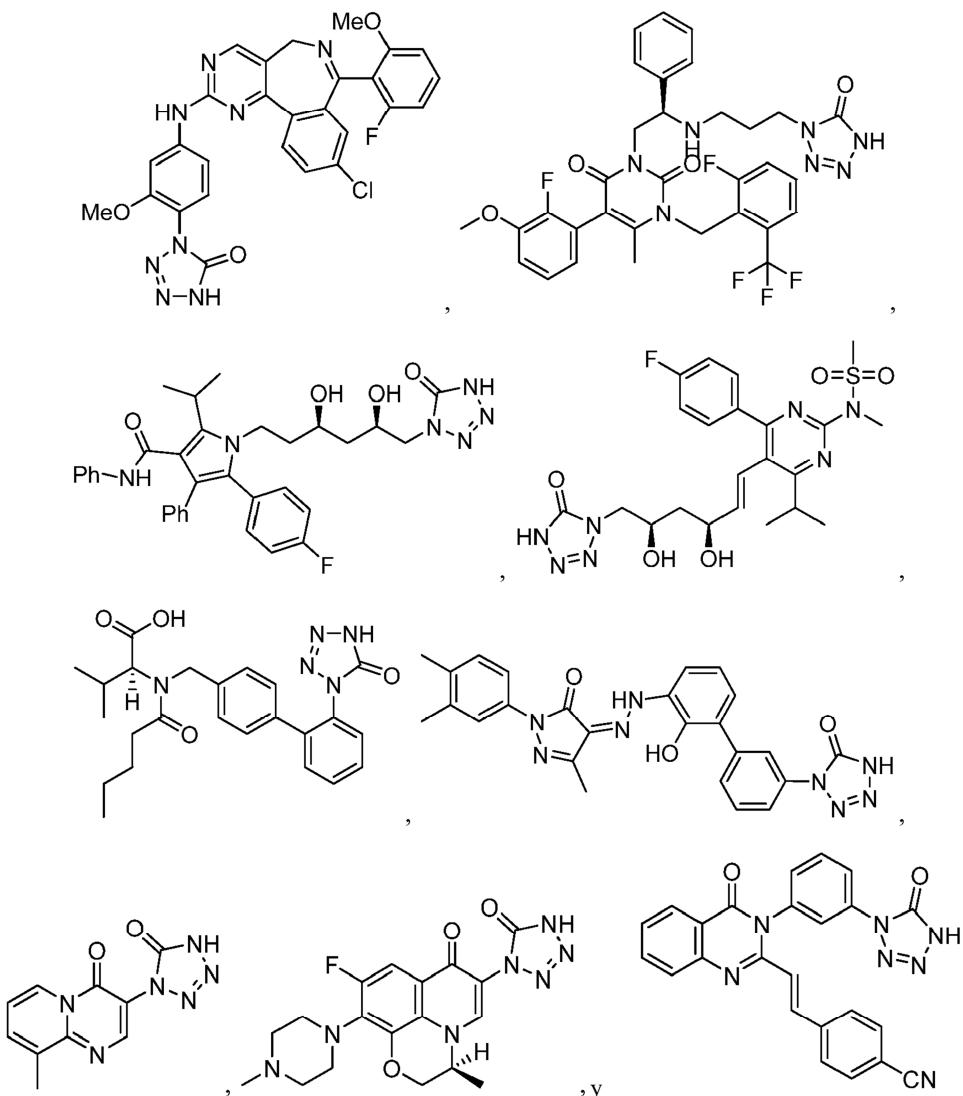
- 20 En algunas realizaciones, el agente activo es un agente activo terapéuticamente eficaz.

En algunas realizaciones, el derivado de tetrazolona se produce a partir del grupo carboxilo del agente activo.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:







- 5 En la presente memoria también se describe una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también incluye un segundo agente activo.

En la presente memoria también se describe un compuesto que incluye una tetrazolona o tetrazolona sustituida producida a partir de un grupo carboxilo de un agente activo.

- 10 En la presente memoria también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto que necesita tratamiento, donde el método incluye administrar al sujeto un compuesto de la presente divulgación.

Breve descripción de las figuras

La figura 1A muestra un gráfico de la respuesta agonista (% del control) frente a la concentración logarítmica (M) para el compuesto 1-(4'-(1,7-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5'-dibenzo[d]imidazol]-3'-il)metil-[1,1'-bifenil-2-il]-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona **6t**, de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación. La figura 1B muestra un gráfico de la respuesta agonista (% del control) frente a la concentración logarítmica (M) para el compuesto ácido 4'-(1,7-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5'-dibenzo[d]imidazol]-3'-il)metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (Telmisartán).

Descripción detallada

20 La presente divulgación proporciona compuestos que incluyen un derivado de tetrazolona de un grupo carboxilo de un agente activo. En algunos casos, el agente activo es un agente biológicamente activo tal como, aunque sin limitación, un plaguicida, un herbicida o un compuesto terapéuticamente eficaz. Esta divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, y procesos para preparar estos compuestos.

Debe entenderse que esta divulgación no está limitada a realizaciones particulares descritas, ya que estas pueden variar, por supuesto. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria es con el fin de describir realizaciones particulares solamente, y no se pretende que sea limitante.

5 Debe apreciarse que, como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/o", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Se aprecia, además, que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir algún elemento opcional. Por tanto, se pretende que este enunciado sirva como precedente fundamental para el uso de terminología excluyente tal como "únicamente," "solamente" y similares en relación con la enumeración de los elementos de la reivindicación, o el uso de una limitación "negativa".

10 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta el décimo de la unidad del límite inferior, salvo que el contexto indique claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado, se contempla específicamente. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también están incluidos, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado.

15 Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen intervalos que excluyen alguno o los dos límites incluidos.

20 Las publicaciones analizadas en la presente memoria se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en la presente memoria debe interpretarse como admisión de que la presente invención no da derecho a antedatar dicha publicación en virtud de invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que puede que tengan que confirmarse independientemente.

25 Salvo que se definen de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por un experto en la materia a la que pertenece la invención. Aunque también puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

30 Excepto que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones se realizan en general de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de toda la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Loudon, *Organic Chemistry*, cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pág. 360-361, 1084-1085; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978.

35 La nomenclatura usada en la presente memoria para nombrar los presentes compuestos se ilustra en los ejemplos en la presente memoria. Esta nomenclatura se ha obtenido en general usando el programa informático disponible en el mercado AutoNom (MDL, San Leandro, CA.).

Términos

Los siguientes términos tienen los siguientes significados salvo que se indique otra cosa. Cualquier término no definido tiene su significado reconocido en la técnica.

40 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH_3), etilo (CH_3CH_2), n-propilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), isopropilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), n-butilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), isobutilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), sec-butilo ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}$), t-butilo ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), n-pentilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) y neopentilo ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$).

45 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente memoria, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena alquilo se ha remplazado opcionalmente con un heteroátomo tal como -O-, -N-, -S-, -S(O)_n- (donde n es de 0 a 2), -NR- (donde R es hidrógeno o alquilo) y que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y -NR^aR^b, en el que R' y R" pueden ser iguales o diferentes y se eligen de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclico.

55 "Alquileno" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos divalentes preferiblemente que tienen de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono que son de cadena lineal o ramificados, y que opcionalmente están interrumpidos con uno o más grupos seleccionados de -O-, -NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰- y similares. Este término incluye, a modo de ejemplo, metileno (-CH₂), etileno (-CH₂CH₂), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂), iso-propileno (-

CH2CH(CH3)-, (-C(CH3)2CH2CH2-), (-C(CH3)2CH2C(O)-), (-C(CH3)2CH2C(O)NH-), (-CH(CH3)CH2-) y similares.

"Alquíleno sustituido" se refiere a un grupo alquíleno que tiene de 1 a 3 hidrógenos remplazados con sustituyentes como se describe para los carbonos en la definición de "sustituido" a continuación.

El término "alcano" se refiere a grupo alquilo y grupos alquíleno, como se define en la presente memoria.

5 El término "alquilaminoalquilo", "alquilaminoalquenilo" y "alquilaminoalquinilo" se refiere a los grupos R'NHR- donde R' es grupo alquilo como se define en la presente memoria y R" es grupo alquíleno, alqueníleno o alquiníleno como se define en la presente memoria.

El término "alcarilo" o "aralquilo" se refiere a los grupos -alquilenarilo y -alquilenarilo sustituido donde alquíleno, alquíleno sustituido y arilo se definen en la presente memoria.

10 "Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo es como se define en la presente memoria. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi y similares. El término "alcoxi" también se refiere a los grupos alquenil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O- y alquinil-O-, donde alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y alquinilo son como se definen en la presente memoria.

15 La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquil-O- sustituido, alquenil-O- sustituido, cicloalquil-O- sustituido, cicloalquenil-O- sustituido y alquinil-O- sustituido donde alquilo sustituido, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

El término "alcoxiamino" se refiere al grupo -NH-alcoxi, en el que alcoxi se define en la presente memoria.

20 El término "haloalcoxi" se refiere a los grupos alquil-O- en los que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo e incluyen, a modo de ejemplos, grupos tales como trifluorometoxi y similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se describe anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo. Ejemplos de dichos grupos incluyen, sin limitación, grupos fluoroalquilo, tales como trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo y similares.

25 El término "alquilalcoxi" se refiere a los grupos -alquilen-O-alquilo, alquilen-O-alquilo sustituido, alquenilo sustituido-O-alquilo y alquenilo sustituido-O-alquilo sustituido en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo y alquenilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

El término "alquiltioalcoxi" se refiere al grupo -alquilen-S-alquilo, alquilen-S-alquilo sustituido, alquenilo sustituido-S-alquilo y alquenilo sustituido-S-alquilo sustituido en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo y alquenilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

30 "Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de doble enlace. Este término incluye, a modo de ejemplo, bi-vinilo, alilo y but-3-en-1-ilo. Se incluyen dentro de este término los isómeros *cis* y *trans* o mezclas de estos isómeros.

35 La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo como se define en la presente memoria, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de triple enlace. Ejemplos de dichos grupos alquinilo incluyen acetilenilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

45 La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se define en la presente memoria, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

"Alquiniloxi" se refiere al grupos -O-alquinilo, en el que alquinilo es como se define en la presente memoria. Alquiniloxi incluye, a modo de ejemplo, etiniloxi, propiniloxi y similares.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquinil-C(O)-, alquinil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, cicloalquenil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterocicil-C(O)- y heterocicil sustituido-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo y heterocicilo sustituido son como se definen en la presente memoria. Por ejemplo, acilo incluye el grupo "acetilo" $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ -

"Acilamino" se refiere a los grupos $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{cicloalquilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{cicloalquilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{cicloalquenilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{cicloalquenilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{alquenilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{alquenilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{alquinilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{alquinilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{arilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{arilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{heteroarilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{heteroarilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{heterocicilo}$ y $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{heterocicilo}$ sustituido, en los que R^{20} es hidrógeno o alquilo y en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo y heterocicilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Aminocarbonilo" o el término "aminoacilo" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo y heterocicilo sustituido y donde R^{21} y R^{22} opcionalmente se unen conjuntamente con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo y heterocicilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, donde R^{21} , R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, o donde dos grupos R se unen para formar un grupo heterociclico.

El término "aloxicarbonilamino" se refiere al grupo $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclico en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclico son como se definen en la presente memoria.

30 El término "aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquilo sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- y heterocicil-C(O)O-, en los que alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocicilico son como se definen en la presente memoria.

"Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclico, heterociclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} opcionalmente se unen conjuntamente con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclico y heterociclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Sulfonilamino" se refiere al grupo $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclico y heterociclico sustituido, y donde R^{21} y R^{22} opcionalmente se unen conjuntamente con los átomos unidos a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclico y heterociclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

50 "Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monoávalente de 6 a 18 átomos de carbono que tiene un solo anillo (tal como está presente en un grupo fenilo) o un sistema cíclico que tiene múltiples anillos condensados (ejemplos de dichos sistemas cíclicos aromáticos incluyen naftilo, antrilo y indanilo) cuyos anillos condensados pueden ser aromáticos o no, con la condición de que el punto de adhesión sea a través de un átomo del anillo aromático. Este término incluye, a modo de ejemplo, fenilo y naftilo. Salvo que se restrinja de otro modo mediante la definición del sustituyente arilo, dichos grupos arilo opcionalmente pueden estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de aciloxi, hidroxi, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitrógeno, nitrógeno, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclico, aminoacilo, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, $-\text{SO}-\text{alquilo}$, $-\text{SO}-\text{alquilo}$ sustituido, $-\text{SO}-\text{arilo}$, -

SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y trihalometilo.

"Ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo, en el que arilo es como se define en la presente memoria incluyendo, a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi y similares, incluyendo grupo arilo opcionalmente sustituidos como también se define en la presente memoria.

5 "Amino" se refiere al grupo -NH₂.

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR, donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclico, con la condición de que al menos un R no sea hidrógeno.

10 El término "azido" se refiere al grupo -N₃.

"Carboxilo", "carboxi" o "carboxilato" se refiere a -CO₂H o sus sales.

"Éster carboxílico" o "carboxiéster" o los términos "carboxialquilo" o "carboxilalquilo" se refieren a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alquenilo, -C(O)O-alquenilo sustituido, -C(O)O-alquinilo, -C(O)O-alquinilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-cicloalquenilo, -C(O)O-cicloalquenilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterociclico y -C(O)O-heterociclico sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclico y heterociclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

15 20 "(Éster carboxílico)oxi" o "carbonato" se refiere a los grupos -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alquenilo, -O-C(O)O-alquenilo sustituido, -O-C(O)O-alquinilo, -O-C(O)O-alquinilo sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquenilo, -O-C(O)O-cicloalquenilo sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterociclico y -O-C(O)O-heterociclico sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclico y heterociclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

25 "Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cílicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos cílicos, incluyendo sistemas cílicos condensados, unidos por puente o espiro. Ejemplos de grupos cicloalquilo

30 35 adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de múltiples anillos tales como adamantanilo y similares.

40 La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

45 50 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cílicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos y que tienen al menos un doble enlace y preferiblemente de 1 a 2 dobles enlaces.

La expresión "cicloalquenilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquenilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo,

55 60 cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

65 70 "Cicloalquinilo" se refiere a grupos cicloalquilo no aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos y que tienen al menos un triple enlace.

"Cicloalcoxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

"Cicloalqueniloxi" se refiere a -O-cicloalquenilo.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono, tal como de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo.

5 Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (tales como piridinilo, imidazolilo o furilo) o múltiples anillos condensados en un sistema cíclico (por ejemplo, como en grupos tales como, indolizinilo, quinolinilo, benzofurano, bencimidazolilo o benzotienilo), en los que al menos un anillo dentro del sistema cíclico es aromático y al menos un anillo dentro del sistema cíclico es aromático, con la condición de que el punto de adhesión sea a través de un átomo de un anillo aromático. En determinadas realizaciones, el átomo o átomos de nitrógeno y/o azufre del anillo del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido (N \rightarrow O), sulfinilo o sulfonilo.

10 Ester término incluye, a modo de ejemplo, piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo. Salvo que se restrinja de otro modo mediante la definición del sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo opcionalmente pueden estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de aciloxi, hidroxi, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino,

15 alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO- alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, y trihalometilo.

20 El término "heteroaralquilo" se refiere a los grupos -alquilen-heteroarilo, donde alquileno y heteroarilo se definen en la presente memoria. Este término incluye, a modo de ejemplo, piridilmethyl, piridiletilo, indolilmethyl y similares.

"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

"Heterociclo", "heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterociclico" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas cíclicos condensados unidos por puente y espiro, y que tiene de 3 a 20 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 10 heteroátomos. Estos átomos en el anillo se

25 seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, azufre, u oxígeno, en los que, en los sistemas cíclicos condensados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo, con la condición de que el punto de adhesión sea a través del anillo no aromático. En determinadas realizaciones, el átomo o átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido, -S(O)- o -SO₂-.

30 Ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, aunque sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]fieno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranoilo y similares.

35 Salvo que se restrinja de otro modo mediante la definición del sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO- alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y heterociclo condensado.

40 "Heterociclico" se refiere al grupo -O-heterociclico.

45 El término "heterociclitio" se refiere al grupo heterociclico-S-.

El término "heterocicleno" se refiere al grupo diradical formado por un heterociclo, como se define en la presente memoria.

El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

50 "Oxo" se refiere al átomo (=O).

"Sulfonilo" se refiere al grupo SO₂-alquilo, SO₂-alquilo sustituido, SO₂-alquenilo, SO₂-alquenilo sustituido, SO₂-cicloalquilo, SO₂-cicloalquilo sustituido, SO₂-cicloalquenilo, SO₂-cicloalquenilo sustituido, SO₂-arilo, SO₂-arilo sustituido, SO₂-heteroarilo, SO₂-heteroarilo sustituido, SO₂-heterociclico y SO₂-heterociclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,

heterociclico y heterociclico sustituido son como se definen en la presente memoria. Sulfonilo incluye, a modo de ejemplo, metil-SO₂-, fenil-SO₂- y 4-metilfenil-SO₂-.

"Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO₂-alquilo, OSO₂-alquilo sustituido, OSO₂-alquenilo, OSO₂-alquenilo sustituido, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-cicloalquilo sustituido, OSO₂-cicloalquenilo, OSO₂-cicloalquenilo sustituido, OSO₂-arilo,

5 OSO₂-arilo sustituido, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-heteroarilo sustituido, OSO₂-heterociclico y OSO₂-heterociclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclico y heterociclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

10 El término "aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NRR, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclico, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclico son como se definen en la presente memoria.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Tioxo" o el término "tioceto" se refiere al átomo (=S).

15 "Alquilio" o el término "tioalcoxi" se refiere al grupo -S-alquilo, en el que alquilo es como se define en la presente memoria. En determinadas realizaciones, el azufre puede oxidarse en -S(O)-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.

La expresión "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término "tioariloxi" se refiere al grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se define en la presente memoria, que incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos también como se define en la presente memoria.

20 El término "tioheteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-S- en el que el grupo heteroarilo es como se define en la presente memoria, que incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos también como se define en la presente memoria.

25 El término "tioheterociclooxi" se refiere al grupo heterocicil-S- en el que el grupo heterociclico es como se define en la presente memoria, que incluye grupos heterociclico opcionalmente sustituidos también como se define en la presente memoria.

El término "pentafluorosulfanilo" se refiere al grupo -SF₅.

Además de la divulgación de la presente memoria, el término "sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical específico, también puede indicar que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical específico está remplazado cada uno, independientemente entre sí, con el mismo grupo sustituyente o diferente como se define a continuación.

Además de los grupos divulgados con respecto a los términos individuales de la presente memoria, grupos sustituyentes para sustituir uno o más hidrógenos (dos hidrógenos cualesquiera en un solo carbono pueden remplazarse con =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ o =S) en átomos de carbono saturados en el grupo o radical específico son, salvo que se indique otra cosa, -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁻M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo,

35 heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada R⁷⁰ es independientemente hidrógeno o R⁶⁰; cada R⁸⁰ es independientemente R⁷⁰ o, como alternativa, dos R⁸⁰, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente puede incluir de 1 a 4 de los heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener sustitución de -H o alquilo C₁-C₃; y cada M⁺ es un contrión con una sola carga neta positiva. Cada M⁺ puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺; un ion amonio, tal como ⁺N(R⁶⁰)₄; o un ion alcalinotérreo, tal como [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} o [Ba²⁺]_{0,5} ("el subíndice 0,5 significa que uno de los contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto descrito en la presente memoria y el otro un contrión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados divulgados en la presente memoria pueden servir como contraiones de dichos iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado descrito en la presente memoria puede servir como contrión para dichos iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, se entiende que -NR⁸⁰R⁸⁰ incluye -NH₂, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo, N-piperazinilo, 4N-metil-piperazin-1-ilo y N-morfolinilo.

40 45 50 Además de la divulgación de la presente memoria, grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en grupos "sustituidos" alqueno, alquino, arilo y heteroarilo son, salvo que se indique otra cosa, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -SM⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺,

55

5 -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)OM⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se definen anteriormente, con la condición de que, en caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean -OM⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰ o -SM⁺.

10 Además de los grupos divulgados con respecto a los términos individual de la presente memoria, grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de nitrógeno en grupos "sustituidos" heteroalquilo y cicloheteroalquilo son, salvo que se indique otra cosa, -R⁶⁰, -OM⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -SM⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰ trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂OM⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂OM⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)OM⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se definen anteriormente.

15 Además de la divulgación de la presente memoria, en una determinada realización, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes o 1 sustituyente.

20 Se entiende que, en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales de ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que en sí mismo está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido por un grupo arilo sustituido, etc.) no se pretenden incluir en la presente memoria. En dicho caso, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos específicamente contempladas en la presente memoria están limitadas a aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

25 Salvo que se indique de otro modo, se llega a la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente memoria nombrando la parte final de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de adhesión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilogoxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

30 En cuanto a cualquiera de los grupos divulgados en la presente memoria que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente impracticable y/o sintéticamente inviable. Además, los presentes compuestos incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

35 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (sales con contraíones que tienen seguridad aceptable para mamíferos para una pauta posológica dada). Dichas sales pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, que son sales obtenidas de una diversidad de contraíones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, formiato, tartrato, besilato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

40 40 La expresión "su sal" significa un compuesto formado cuando un protón de un ácido se remplaza por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico y similares. Cuando es aplicable, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para sales de compuestos intermedios que no están destinados a su administración a un paciente. A modo de ejemplo, las sales de los presente compuestos incluyen aquellas en las que el compuesto se protona con un ácido inorgánico u orgánico para formar un catión, con la base conjugada del ácido inorgánico u orgánico como componente aniónico de la sal.

45 "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, aunque sin limitación, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

50 50 "Estereoísmo" y "estereoísmos" se refieren a compuesto que tienen la misma conectividad atómica, pero diferente disposición atómica en el espacio. Los estereoísmos incluyen isómeros *cis-trans*, isómeros E y Z, enantiómeros y diastereómeros.

55 "Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula, que difieren solamente en la unión electrónica de los átomos y/o en la posición de un protón, tales como los tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos en el anillo -N=C(H)-NH-, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. Un experto en la materia reconocería que son posibles otras disposiciones tautoméricas de los átomos del anillo.

Se apreciará que la expresión "o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del presente compuesto.

5 "Farmacéuticamente eficaz" y "terapéuticamente eficaz" se refieren a un compuesto (por ejemplo, agente activo) usado para tratar un trastorno o enfermedad específica o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la manifestación de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, en referencia a trastornos proliferativos tumorigénicos, el tratamiento con un compuesto farmacéutica o terapéuticamente eficaz (agente activo) es suficiente para, entre otras cosas, causar que el tumor se contraiga o disminuya la tasa de crecimiento del tumor.

10 "Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto (por ejemplo, agente activo) suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específica o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la manifestación de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, en referencia a trastornos proliferativos tumorigénicos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, causar que el tumor se contraiga o disminuya la tasa de crecimiento del tumor.

15 "Paciente" se refiere a sujetos humanos y no humanos, especialmente sujetos mamíferos.

20 El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en la presente memoria significa el tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye: (a) prevenir la manifestación de la enfermedad o afección médica, tal como tratamiento profiláctico de un sujeto; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, tal como eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección médica, por ejemplo, ralentizando o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o (d) aliviando un síntoma de la enfermedad o afección médica en un paciente.

Realizaciones representativas

25 Se pretende que los siguientes sustituyentes y valores proporcionen ejemplos representativos de diversas realizaciones. Se pretende que estos valores representativos definan además e ilustren dichas realizaciones y no se pretende que excluyan otras realizaciones o limiten el alcance de la presente divulgación. A este respecto, no se pretende que la representación de que se prefiere un valor o sustituyente particular de ninguna manera excluya otros valores o sustituyentes de la presente divulgación, salvo que se indique específicamente.

30 Estos compuestos pueden contener uno o más centro quirales y, por lo tanto, las realizaciones se refieren a mezclas racémicas; estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); mezclas enriquecidas con un estereoisómero y similares salvo que se indique otra cosa. Cuando se muestra o nombra un estereoisómero particular en la presente memoria, se los expertos en la materia entenderán que pueden estar presentes cantidades mínimas de otros estereoisómeros en las composiciones salvo que se indique otra cosa, con la condición de que la utilidad deseada de la composición como conjunto no es eliminada por la presente de dichos otros isómeros.

35 Las composiciones de la presente divulgación incluyen compuestos como se muestra a continuación. Las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente divulgación también contemplan compuestos que se proporcionan en la presente memoria.

40 Realizaciones de la presente divulgación incluyen un compuesto que tiene un derivado de tetrazolona de un grupo carboxilo de un agente activo. Por "derivado" se entiende un compuesto que puede producirse a partir de un compuesto precursor mediante un proceso químico. Por ejemplo, un átomo o grupo de átomos en el compuesto precursor puede modificarse o remplazarse para producir el compuesto derivado (también denominado en la presente memoria "análogo" o "análogo estructural"). En determinadas realizaciones, un agente activo incluye un grupo carboxilo. Los compuestos de la presente divulgación pueden ser derivados de un agente activo que incluye un grupo carboxilo. En determinadas realizaciones, el grupo carboxilo del agente activo se modifica o remplaza para producir el derivado. Por ejemplo, el grupo carboxilo del agente activo puede modificarse o remplazarse con una tetrazolona o una tetrazolona sustituida. En estas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación incluyen un derivado de tetrazolona (o tetrazolona sustituida) de un grupo carboxilo del agente activo. Por tanto, aspectos de la presente divulgación incluyen compuestos que tienen una tetrazolona o tetrazolona sustituida producida a partir de un grupo carboxilo de un agente activo.

50 En determinadas realizaciones, el derivado de tetrazolona se produce a partir de un grupo carboxilo del agente activo. El grupo carboxilo del agente activo puede modificarse o remplazarse para formar el derivado de tetrazolona. En algunos casos, el grupo carboxilo se modifica para producir uno o más grupos intermedios antes de producir el derivado de tetrazolona. En determinados casos, dichos grupos intermedio incluyen, aunque sin limitación, un haluro de acilo (es decir, haluro de ácido), un isocianato, una acil azida y similares. En algunas realizaciones, el intermedio de haluro de acilo es un cloruro de acilo (cloruro de ácido).

55 En determinadas realizaciones, el derivado de tetrazolona incluye una tetrazolona o una tetrazolona sustituida. Por "tetrazolona" se entiende un grupo tetrazol-5-ona. En algunos casos, el derivado de tetrazolona es tetrazolona (por

ejemplo, una tetrazolona sin sustituir, tal como una tetrazolona que tiene un hidrógeno en la posición 4). En algunos casos, el derivado de tetrazolona es una tetrazolona sustituida, tal como una tetrazolona 1,4-disustituida. Sustituyentes de interés incluyen, aunque sin limitación, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

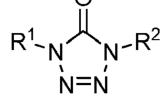
- 5 En determinadas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un sustituyente alquilo, tal como, aunque sin limitación un alquilo C₁₋₆, un alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₂. En algunas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un alquilo C₁₋₃, tal como metilo. En determinadas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un sustituyente alquilo sustituido, tal como, aunque sin limitación un alquilo C₁₋₆ sustituido, un alquilo C₁₋₅ sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido, alquilo C₁₋₃ sustituido o alquilo C₁₋₂ sustituido. En algunas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un alquilo C₁₋₃ sustituido, tal como metilo sustituido.

10 En determinadas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un sustituyente alquenilo, tal como, aunque sin limitación un alquenilo C₁₋₆, un alquenilo C₁₋₅, alquenilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₃ o alquenilo C₁₋₂. En algunas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un alquenilo C₁₋₃. En determinadas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un sustituyente alquenilo sustituido, tal como, aunque sin limitación un alquenilo C₁₋₆ sustituido, un alquenilo C₁₋₅ sustituido, alquenilo C₁₋₄ sustituido, alquenilo C₁₋₃ sustituido o alquenilo C₁₋₂ sustituido. En algunas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un alquenilo C₁₋₃ sustituido.

15 En determinadas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un sustituyente alquinilo, tal como, aunque sin limitación un alquinilo C₁₋₆, un alquinilo C₁₋₅, alquinilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₃ o alquinilo C₁₋₂. En algunas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un alquinilo C₁₋₃. En determinadas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un sustituyente alquinilo sustituido, tal como, aunque sin limitación un alquinilo C₁₋₆ sustituido, un alquinilo C₁₋₅ sustituido, alquinilo C₁₋₄ sustituido, alquinilo C₁₋₃ sustituido o alquinilo C₁₋₂ sustituido. En algunas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un alquinilo C₁₋₃ sustituido.

20 En determinadas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un sustituyente alquinilo, tal como, aunque sin limitación un alquinilo C₁₋₆, un alquinilo C₁₋₅, alquinilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₃ o alquinilo C₁₋₂. En algunas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un alquinilo C₁₋₃. En determinadas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un sustituyente alquinilo sustituido, tal como, aunque sin limitación un alquinilo C₁₋₆ sustituido, un alquinilo C₁₋₅ sustituido, alquinilo C₁₋₄ sustituido, alquinilo C₁₋₃ sustituido o alquinilo C₁₋₂ sustituido. En algunas realizaciones, la tetrazolona sustituida incluye un alquinilo C₁₋₃ sustituido.

En determinadas realizaciones, el compuesto es de la siguiente fórmula:



25 en la que

R¹ es el agente activo; y

R² se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido; o una de sus sales o estereoisómeros.

30 En determinadas realizaciones, R¹ es el agente activo. En algunos casos, el agente activo es un agente agroquímico, tal como un herbicida. En algunos casos, el agente activo es un agente activo terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, R¹ puede ser cualquiera de los agentes activos descritos a continuación. Como se analiza en la presente memoria, un grupo carboxilo del agente activo puede remplazarse por un enlace entre R¹ y el grupo tetrazolona o tetrazolona sustituida, como se muestra en la fórmula anterior.

35 En algunas realizaciones, R² se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido. En algunas realizaciones, R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, R² es alquilo o alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R² es alquenilo o alquenilo sustituido. En algunas realizaciones, R² es alquinilo o alquinilo sustituido.

En algunas realizaciones, R² es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R² es hidrógeno o alquilo. En algunas realizaciones, R² es alquilo (por ejemplo, metilo).

40 En determinadas realizaciones, R² es alquilo, tal como, aunque sin limitación un alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₂. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₃, tal como metilo. En determinadas realizaciones, R² es alquilo sustituido, tal como alquilo C₁₋₆ sustituido, alquilo C₁₋₅ sustituido, alquilo C₁₋₄ sustituido, alquilo C₁₋₃ sustituido o alquilo C₁₋₂ sustituido. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₃ sustituido, tal como metilo sustituido.

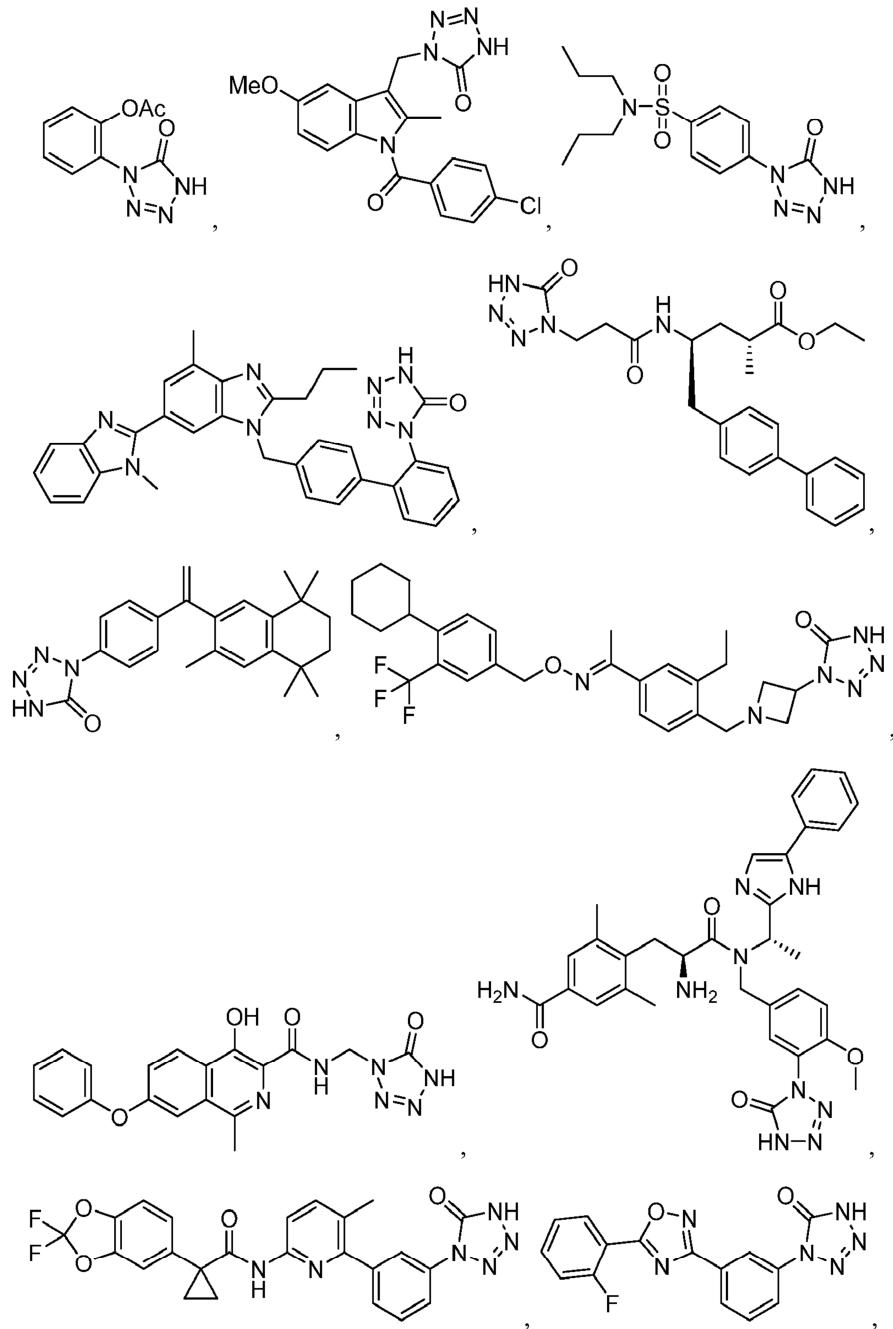
45 En determinadas realizaciones, R² es alquenilo, tal como, aunque sin limitación un alquenilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₅, alquenilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₃ o alquenilo C₁₋₂. En algunas realizaciones, R² es alquenilo C₁₋₃. En determinadas realizaciones, R² es alquenilo sustituido, tal como, aunque sin limitación un alquenilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₁₋₅ sustituido, alquenilo C₁₋₄ sustituido, alquenilo C₁₋₃ sustituido o alquenilo C₁₋₂ sustituido. En algunas realizaciones, R² es alquenilo C₁₋₃ sustituido.

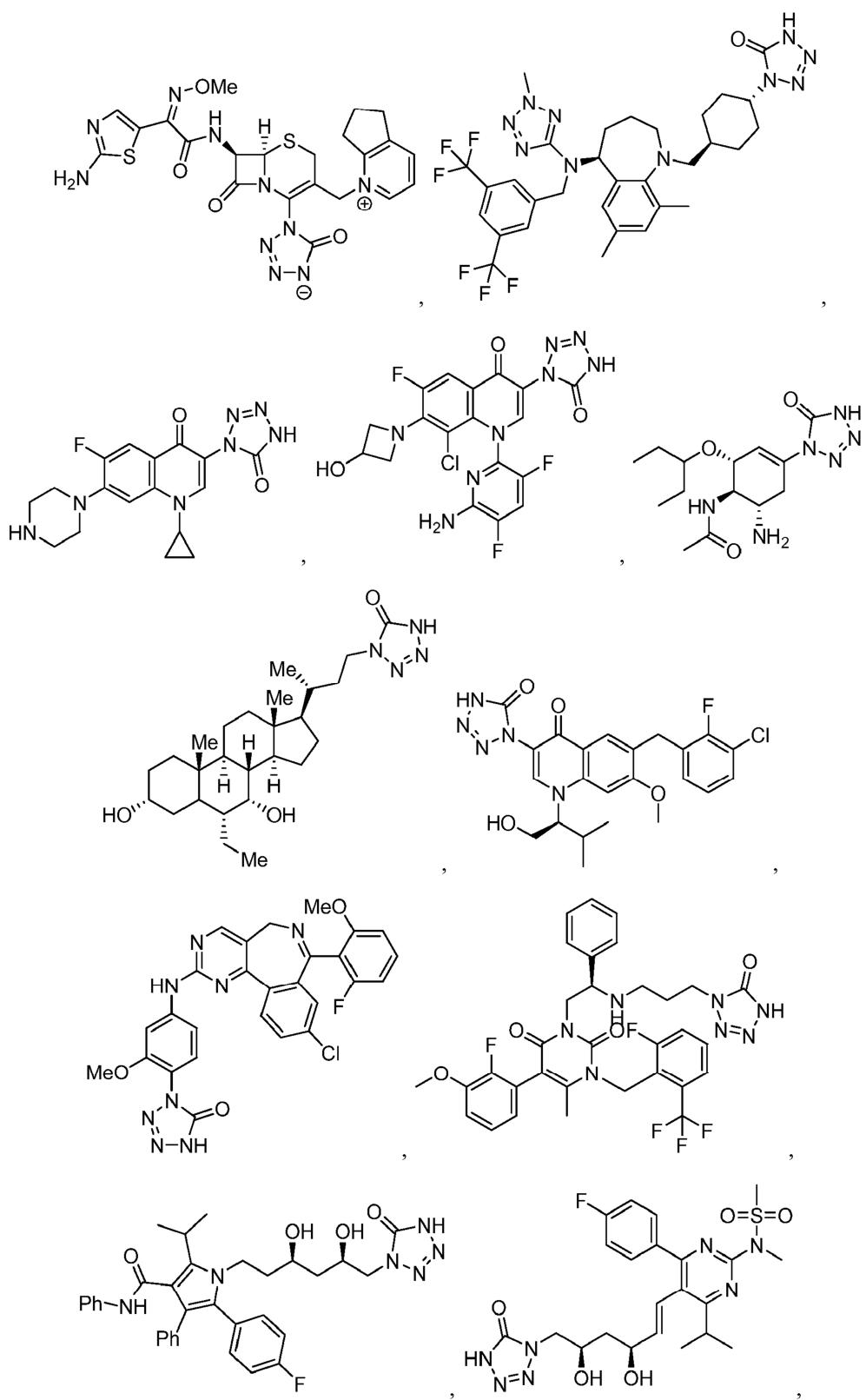
50 En determinadas realizaciones, R² es alquinilo, tal como, aunque sin limitación un alquinilo C₁₋₆, un alquinilo C₁₋₅, alquinilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₃ o alquinilo C₁₋₂. En algunas realizaciones, R² es alquinilo C₁₋₃. En determinadas

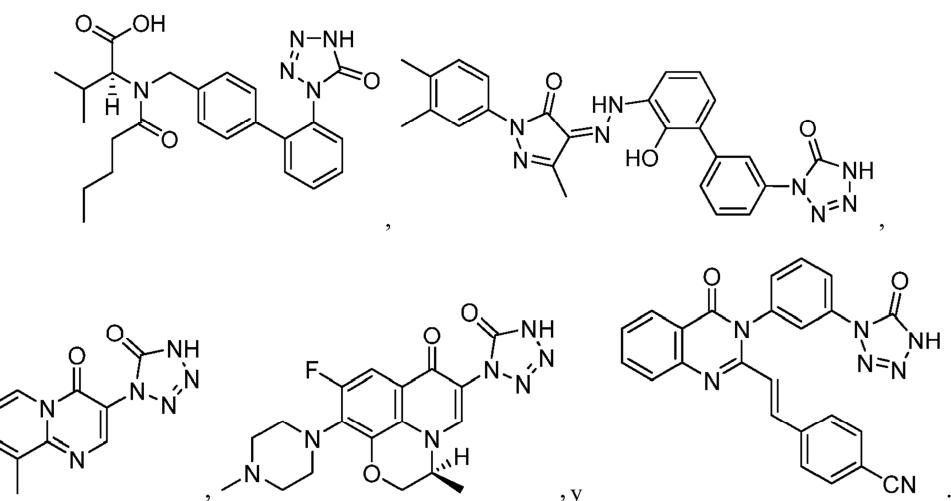
realizaciones, R² es alquinilo sustituido, tal como, aunque sin limitación un alquinilo C₁₋₆ sustituido, alquinilo C₁₋₅ sustituido, alquinilo C₁₋₄ sustituido, alquinilo C₁₋₃ sustituido o alquinilo C₁₋₂ sustituido. En algunas realizaciones, R² es alquinilo C₁₋₃ sustituido.

- 5 En determinadas realizaciones, el compuesto es ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico de un 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico de un 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico de un 99 % o más.

Compuestos particulares de interés, y sus sales o solvatos o estereoisómeros, incluyen:

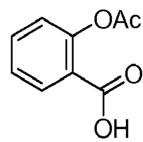




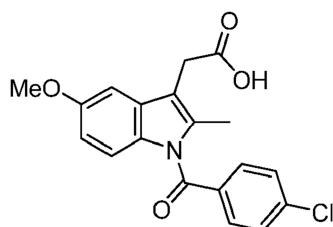


En determinadas realizaciones, compuestos de la presente divulgación son isósteros (por ejemplo, bioisósteros) de agentes activos que incluyen un grupo carboxilo. Por "isósteros" o "bioisósteros" se entiende un derivado de un agente activo (por ejemplo, un agente activo terapéuticamente eficaz), donde el derivado produce efectos biológicos sustancialmente similares *in vivo* en comparación con el agente activo. En algunas realizaciones, compuestos de la presente divulgación incluyen una tetrazolona o tetrazolona sustituida y son isósteros (por ejemplo, bioisósteros) de un agente activo (por ejemplo, un agente activo terapéuticamente eficaz) que incluye un grupo carboxilo.

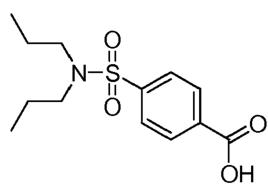
Como se describe en la presente memoria, un compuesto de la presente divulgación puede ser un derivado de tetrazolona de un agente activo (o profármaco de un agente activo), tal como un isósteros o bioisósteros que contiene tetrazolona de un agente activo (o profármaco de un agente activo) que tiene un grupo carboxilo. En algunos casos, el agente activo es un agente biológicamente activo tal como, aunque sin limitación, un plaguicida, un herbicida o un compuesto terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el agente activo es un agente activo terapéuticamente eficaz, tal como, aunque sin limitación los siguientes:



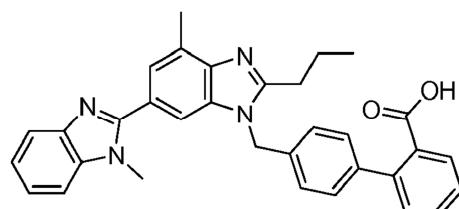
(Aspirina);



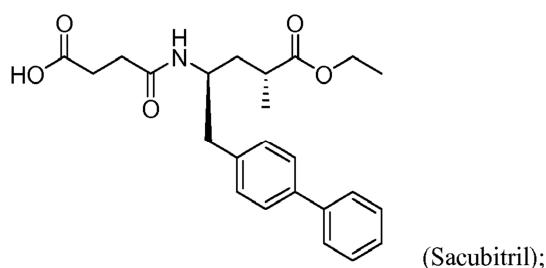
(Indometacina);



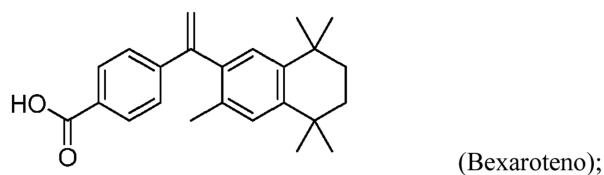
(Probenecid);



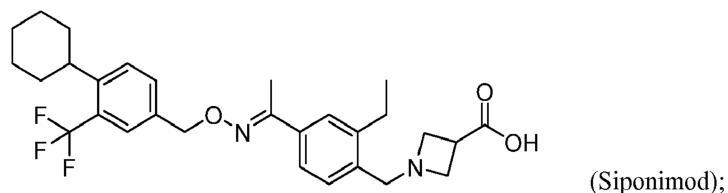
(Telmisartán);



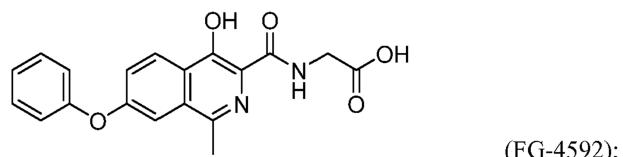
(Sacubitril);



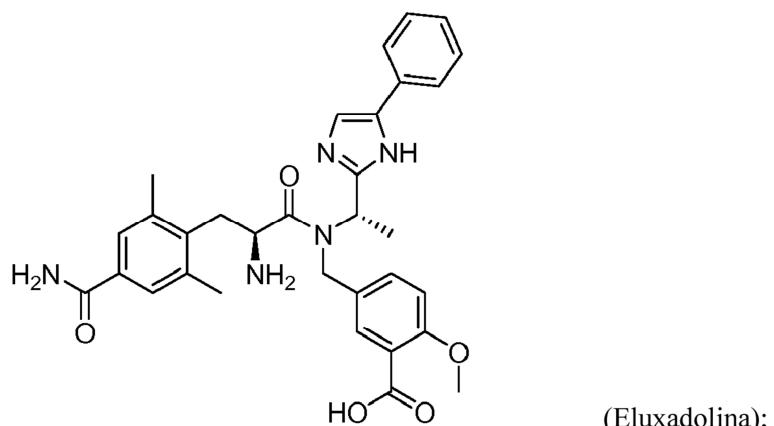
(Bexaroteno);



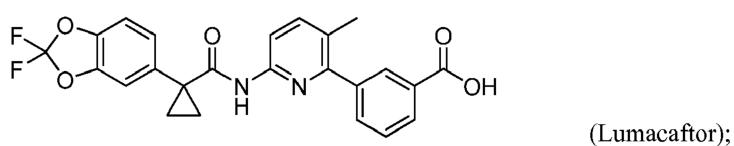
(Siponimod);



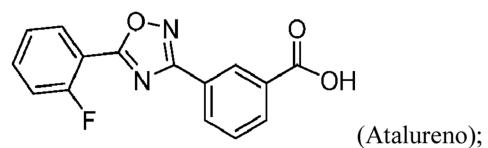
(FG-4592);



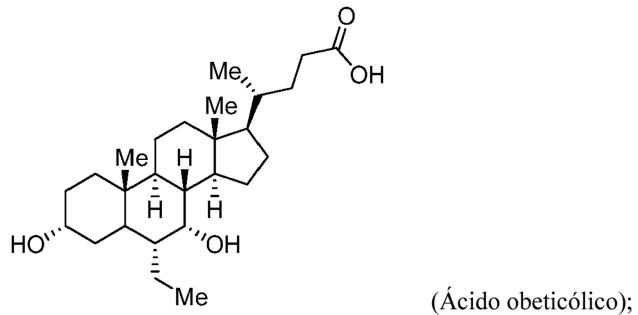
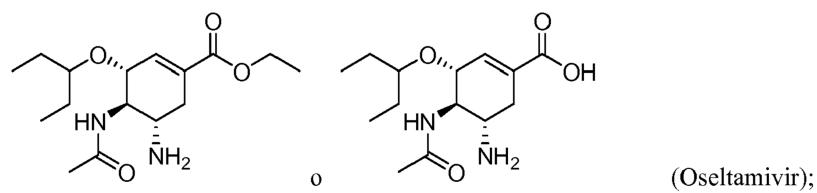
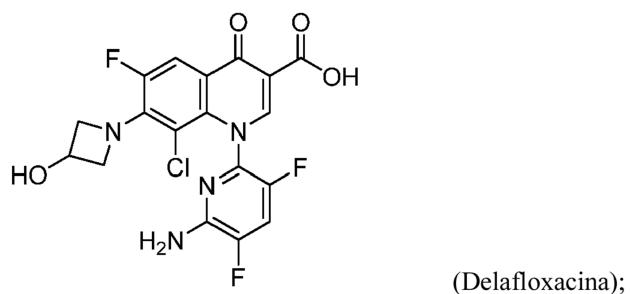
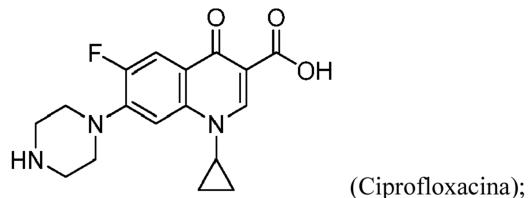
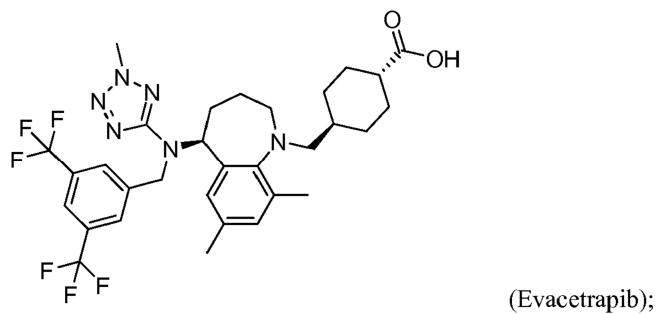
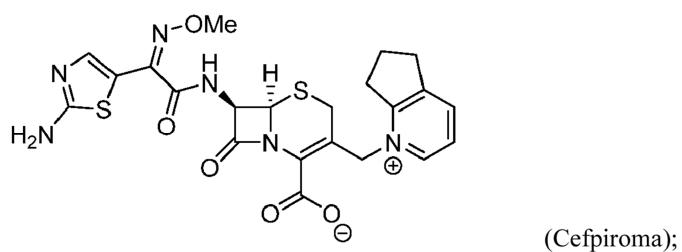
(Eluxadolina);

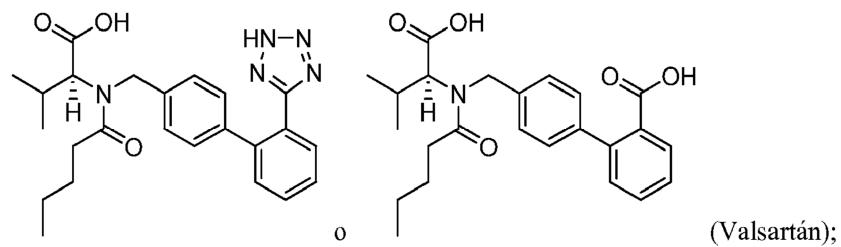
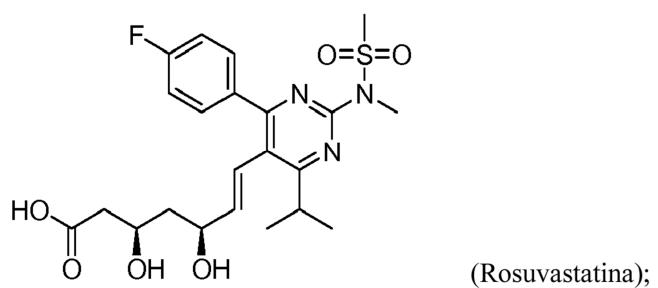
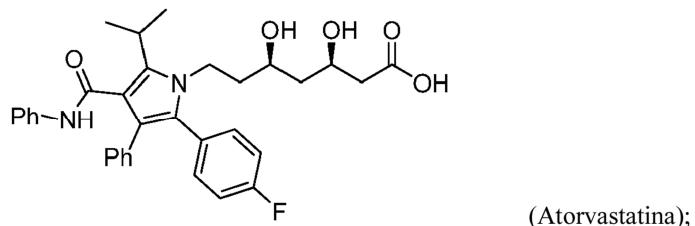
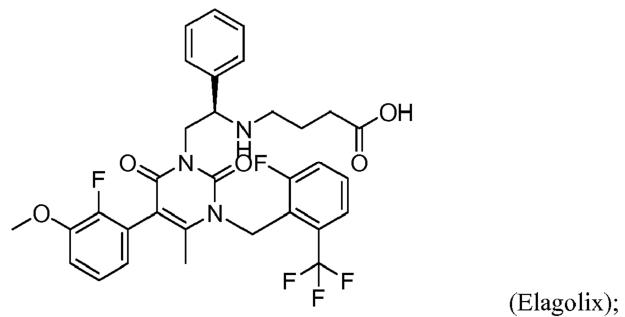
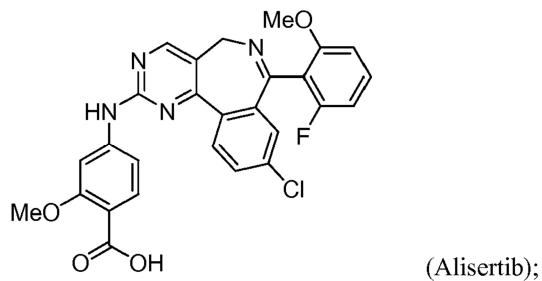
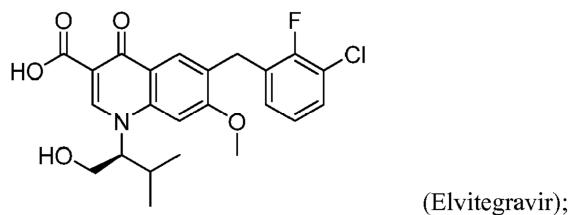


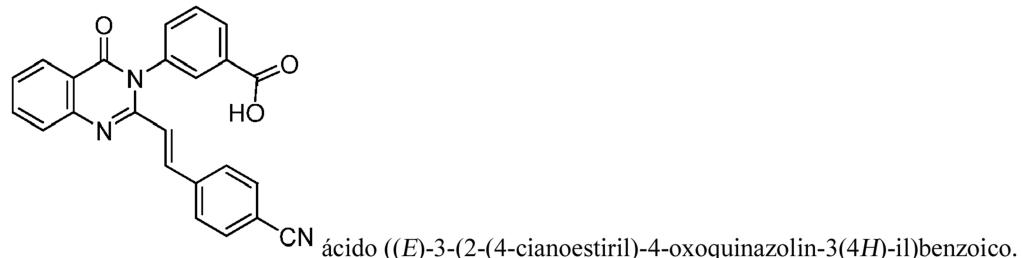
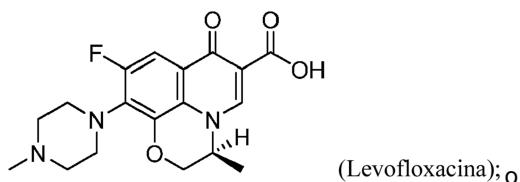
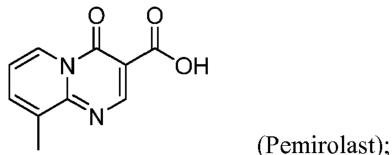
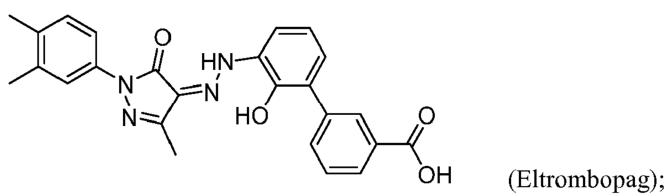
(Lumacaftor);



(Atalureno);







- 5 Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica convencionalmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados en la presente memoria incluyen, aunque sin limitación, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Por tanto, los compuestos divulgados pueden enriquecerse en uno o más de estos isótopos con respecto a la abundancia natural de dicho isótopo. A modo de ejemplo, el deuterio (^2H) tiene una abundancia natural de aproximadamente un 0,015 %. Por consiguiente, por aproximadamente cada 6500 átomos de hidrógeno que existen en la naturaleza, hay un átomo de deuterio. Se contemplan específicamente en la presente memoria compuestos enriquecidos en deuterio en una o más posiciones. Por tanto, los compuestos que contienen deuterio de la divulgación tienen deuterio en una o más posiciones (según pueda ser el caso) en una abundancia de más de un 0,015 %.
- 10
- 15 Procedimientos sintéticos generales

Están disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas sintéticos químicos habitualmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos divulgados (véase, por ejemplo, Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

20 Los compuestos que se describen en la presente memoria pueden purificarse mediante cualquier protocolo de purificación conocido en la técnica, incluyendo cromatografía, tal como HPLC, cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo fases normales e inversas, así como resinas iónicas. En determinadas 25 realizaciones, los compuestos divulgados se purifican mediante cromatografía en gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2.^a edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

30 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los presentes compuestos, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos clásicos, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en

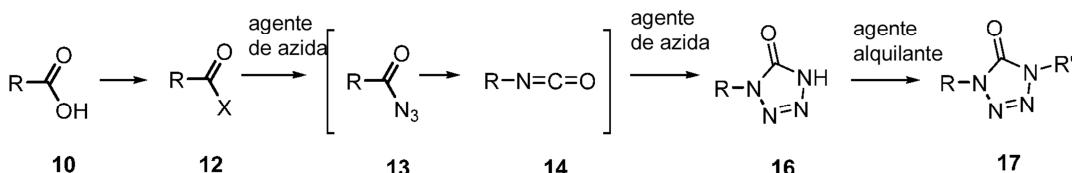
"Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4.^a edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores puede retirarse en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

5 Se describen ejemplos de métodos sintéticos para los compuestos proporcionados en la presente memoria en los esquemas siguientes. Estos métodos pueden adaptarse para sintetizar compuestos y profármacos descritos en la presente memoria.

Síntesis de compuestos

10 En determinadas realizaciones, los compuestos pueden sintetizarse de acuerdo con una o más de las etapas del esquema mostrado a continuación:

Esquema 1



15 donde el compuesto 10 es un compuesto de interés que contiene ácido carboxílico, el compuesto 12 incluye un grupo acilo activado (por ejemplo, X es un grupo activado de acilo, tal como un grupo saliente), el compuesto 13 de acil azida y el compuesto 14 de isocianato pueden formarse *in situ* o pueden ser compuestos de partida aislados, y la tetrazolona 16 opcionalmente puede derivatizarse adicionalmente usando cualquier método conveniente, por ejemplo, con un agente de alquilación para producir tetrazolona 17, donde R' es un grupo alquilo o alquilo sustituido. La selección de un compuesto de partida adecuado depende de una diversidad de factores, tales como el producto deseado. Como alternativa, el compuesto 10 puede convertirse directamente en el compuesto 13 intermedio de acil azida mediante un solo reactivo, tal como difenil fosforil azida.

20 En algunas realizaciones, R-CO₂H (10) es un compuesto bioactivo de interés (por ejemplo, como se describe en la presente memoria). Los compuestos bioactivos de interés que pueden convertirse en compuestos de tetrazolona de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria incluyen, aunque sin limitación, aminoácidos, péptidos, nutrientes (por ejemplo, vitamina B), productos naturales o fármacos semisintéticos (por ejemplo, penicilinas, 25 cefalosporinas, carbapenems, etc.), antibióticos, tales como antibióticos de quinolona (por ejemplo, Ciprofloxacina, ABT-492) o antibióticos de quinazolinona (por ejemplo, ácido (E)-3-(2-(4-cianoestiril)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzoico), secretores de insulina, tales como "Meglitinidas" (por ejemplo, Repaglinida), antinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, Ibuprofeno, Naproxeno, etc.), "Estatinas" (por ejemplo, Atorvastatina), "Correctores" de CFTR y facilitadores de ultralectura para nmFinalizadores (por ejemplo, Lumacaftor (VX-809)/Atalureno) y 30 compuestos antiviricos (por ejemplo, Elvitegravir (GS-9137)). En algunos casos, en lugar de convertir un grupo ácido carboxílico de un agente activo que contiene ácido carboxílico en un grupo tetrazolona, el derivado de tetrazolona del agente activo puede sintetizarse usando un precursor que contiene tetrazolona.

35 En determinadas realizaciones, R es un fragmento o un precursor sintético de un compuesto de interés y puede incluir además cualquier grupo funcional adicional conveniente (por ejemplo, grupos funcionales protegidos o sin proteger) adecuado para su uso en la síntesis de compuestos de interés. Está disponible una diversidad de 40 esquemas sintéticos químicos y condiciones útiles para sintetizar dichos compuestos. Por tanto, el grupo tetrazolona de los presente compuestos puede instalarse en cualquier punto conveniente en la síntesis de un compuesto diana de interés. En algunos casos, el grupo tetrazolona se instala al final de la síntesis, por ejemplo, cuando R representa un resto bioactivo, o una versión protegida del mismo. En determinados casos, el grupo tetrazolona se instala en un compuesto R, que es un fragmento conveniente o precursor de un compuesto diana de interés.

45 Puede utilizarse cualquier precursor de tetrazolona conveniente del esquema 1 (es decir, compuestos 10, 12, 13 o 14 que incluyen cualquier grupo R conveniente de interés) como compuesto de partida en la preparación del presente compuesto 16 de tetrazolona. En algunos casos, uno de los compuestos 12, 13 o 14 se proporciona como compuesto de partida para la síntesis de compuesto 16, donde los compuestos 12, 13 o 14 pueden obtenerse de un ácido carboxílico (10) o de otro precursor conveniente.

R puede incluir cualquier grupo funcional adicional conveniente (por ejemplo, grupos funcionales protegidos o sin proteger), que son estables para los métodos de preparación de los presentes compuestos de tetrazolona. En algunas realizaciones, R incluye uno o más grupos funcionales seleccionados de un haluro, una cetona y un nitrilo.

50 En determinadas realizaciones, la tetrazolona se prepara a partir del compuesto 12. En algunos casos del compuesto 12, X se selecciona del grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), azida y un grupo saliente de un éster activo. En determinadas realizaciones del compuesto 12, X es azida (es decir, N₃). En

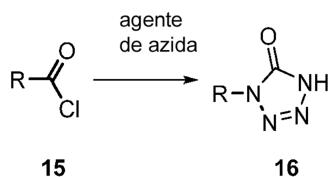
determinadas realizaciones del compuesto 12, X es un grupo saliente de un éster activo, tal como un grupo alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o N-hidroxisuccinimidilo (por ejemplo, NHS). En determinadas realizaciones del compuesto 12, X es cloro.

- 5 En algunas realizaciones del esquema 1, la tetrazolona 17 se produce a partir de la tetrazolona 16 mediante reacción con un agente alquilante. Cualquier agente alquilante conveniente y método de uso del mismo puede adaptarse para derivatizar los presente compuestos de tetrazolona. Agentes alquilantes de interés incluyen, aunque sin limitación, haluros de alquilo, sulfonatos de alquilo, reactivos aceptadores de Michael. En determinadas realizaciones, el agente de alquilación es yoduro de metilo. En determinados casos, el agente de alquilación puede usarse junto con un reactivo básico, tal como carbonato de potasio, en cualquier disolvente conveniente.

10 En algunas realizaciones, los compuestos pueden sintetizarse como se muestra a continuación:

10 En algunas realizaciones, los compuestos pueden sintetizarse como se muestra a continuación:

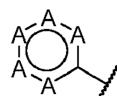
Esquema 2



donde el compuesto 15 es un cloruro de ácido que se convierte en un compuesto 16 de tetrazolona usando un agente de azida como se describe en la presente memoria. El compuesto de cloruro de ácido puede prepararse a partir de cualquier material de partida conveniente de acuerdo con cualquier método conveniente. En algunos casos, el cloruro de ácido 15 se prepara (directa o indirectamente) a partir de un compuesto de interés que contiene ácido carboxílico, por ejemplo, como se muestra en el esquema 1.

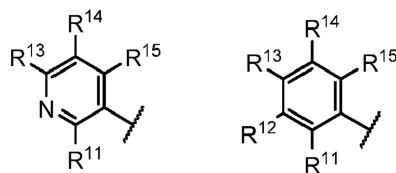
- En algunas realizaciones de los esquemas 1 y 2, R puede ser cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclo conveniente, donde R puede estar sustituido además con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, el compuesto 15 es un cloruro de ácido arílico o heteroarílico. En algunos casos, R es un fenilo o fenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R es un bifenilo sustituido o un bifenilo. En determinadas realizaciones, R es un piridilo o un piridilo sustituido. En determinadas realizaciones, R es un antraceno, un antraceno sustituido, un naftaleno o un naftaleno sustituido. En determinados casos, R es un heterociclo de 5 miembros, tal como un tienilo, un furanilo, un oxazol o un isooxazol. R puede incluir una diversidad de sustituyentes adicionales. Puede utilizarse cualquier grupo aromático R conveniente rico en electrones o pobre en electrones. En algunas realizaciones, R incluye además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, nitro, halógeno, acilo, ciano, sulfonilo, alquiltio, alcoxi, alcoxi sustituido, aciloxi, aralquilo, aralquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, aminosulfonilo, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R incluye además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en terc-butilo, trifluorometilo, nitro, fluoro, bromo, cloro, yodo, acetilo, ciano, pentafluorosulfanilo (por ejemplo, $-\text{SF}_5$), metiltio, acetoxi, dietilaminosulfonilo y 2-clorofenilo.

En determinadas realizaciones de los esquemas 1 y 2, R se describe por la fórmula:



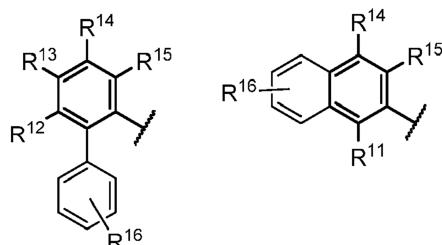
donde cada A es independientemente N o CR donde R es H o un sustituyente. En determinados casos, cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en aciloxi, hidroxi, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxy, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y trihalometilo. En algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, nitro, halógeno, acilo, ciano, sulfonilo, alquiltio, alcoxi, alcoxi sustituido, aciloxi, aralquilo, aralquilo sustituido, heterocicliclalquilo, heterocicliclalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, aminosulfonilo, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en terc-butilo, trifluorometilo, nitro, fluoro, bromo, cloro, yodo, acetilo, ciano, pentafluorosulfanilo (por ejemplo, -SF₅), metiltio, acetoxi, dietilaminosulfonilo y 2-clorofenilo.

En determinadas realizaciones de los esquemas 1 y 2, R se describe por una de las siguientes fórmulas:



donde R^{11} - R^{15} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aciloxi, hidroxi, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitrógeno, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioaciloxi, tioalcoxí sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-ariilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-ariilo, -SO₂-heteroarilo y trihalometilo. En algunas realizaciones, R^{11} - R^{15} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, nitrógeno, hidrógeno, acilo, ciano, sulfonilo, alquiltio, alcoxi, alcoxi sustituido, aciloxi, aralquilo, aralquilo sustituido, heterociclalquilo, heterociclalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, aminosulfonilo, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R^{11} - R^{15} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en terc-butilo, trifluorometilo, nitrógeno, fluoro, bromo, cloro, yodo, acetilo, ciano, pentafluorosulfanilo (por ejemplo, -SF₅), metiltio, acetoxi, dietilaminosulfonilo y 2-clorofenilo.

15 En determinadas realizaciones de los esquemas 1 y 2, R se describe por una de las siguientes fórmulas:



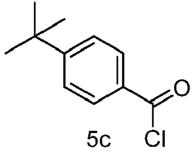
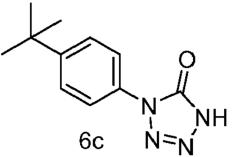
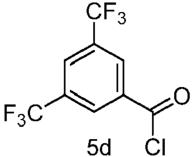
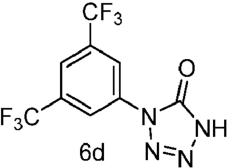
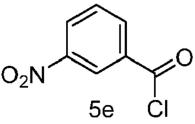
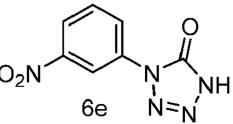
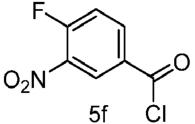
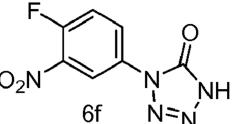
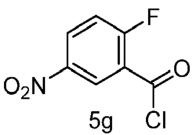
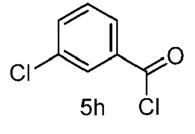
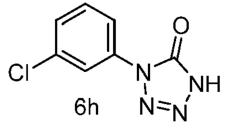
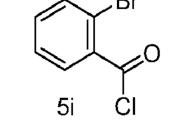
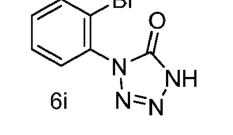
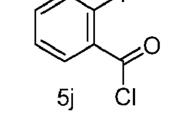
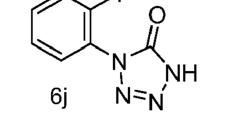
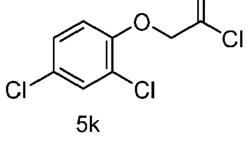
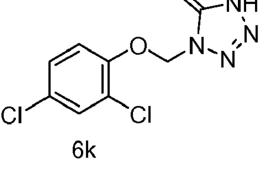
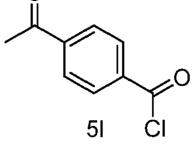
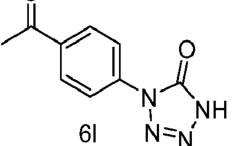
donde R^{11} - R^{16} son como se describe anteriormente para R^{11} - R^{15} .

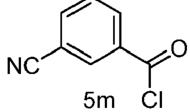
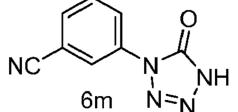
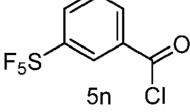
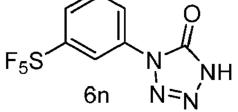
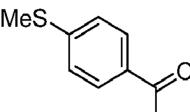
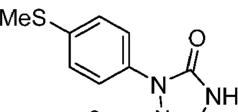
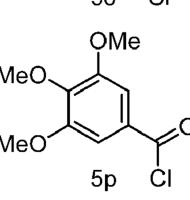
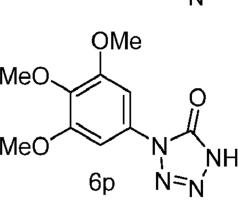
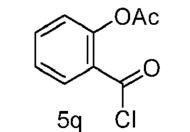
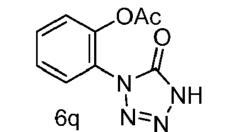
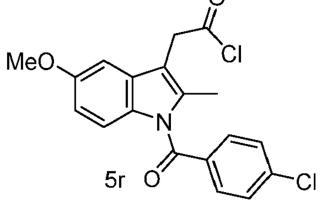
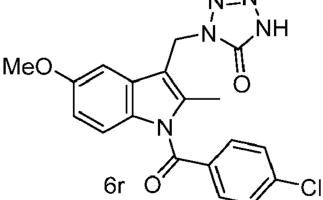
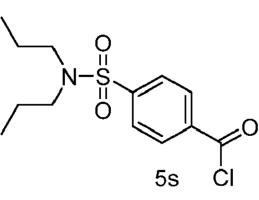
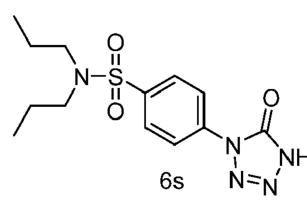
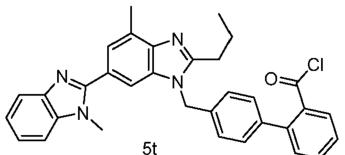
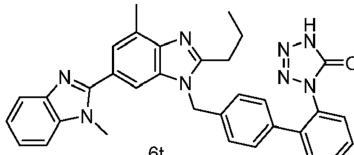
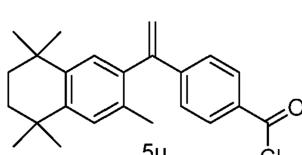
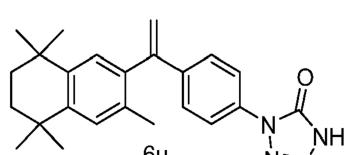
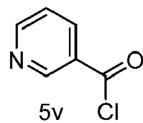
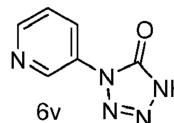
En algunas realizaciones de los esquemas 1 y 2, R puede ser cualquier alquilo, alquilo sustituido, alquenilo o alquinilo sustituido conveniente. En determinadas realizaciones, R es un alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo). En determinadas realizaciones, R es un alquilo sustituido (por ejemplo, isopropilo, terc-butilo). En determinadas realizaciones, R es alquenilo. En determinadas realizaciones, R es un alquenilo sustituido (por ejemplo, un grupo etenilo sustituido). En algunas realizaciones, R incluye además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, nitrógeno, hidrógeno, acilo, ciano, sulfonilo, alquiltio, alcoxi, alcoxi sustituido, aciloxi, aralquilo, aralquilo sustituido, heterociclalquilo, heterociclalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, aminosulfonilo, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R incluye además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en terc-butilo, trifluorometilo, nitrógeno, fluoro, bromo, cloro, yodo, acetilo, ciano, pentafluorosulfanilo (por ejemplo, -SF₅), metiltio, acetoxi, dietilaminosulfonilo y 2-clorofenilo.

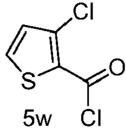
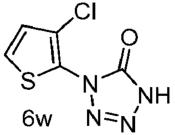
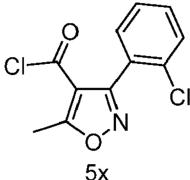
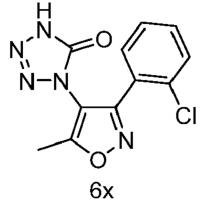
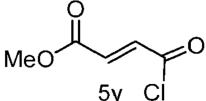
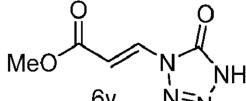
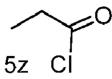
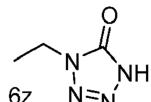
30 Se muestran materiales de partida ejemplares y compuestos de tetrazolona que pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria, en la tabla A.

Tabla A: Formación de tetrazolona a partir de cloruro de ácido

Entrada	Material de partida	Producto
1	5a	6a
2	5b	6b

Entrada	Material de partida	Producto
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

Entrada	Material de partida	Producto
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		

Entrada	Material de partida	Producto
23		
24		
25		
26		

Agentes de azida

Para la síntesis de compuestos de tetrazolona, por ejemplo, mediante el esquema 1 o 2, puede utilizarse cualquier agente de azida conveniente. Como se usa en la presente memoria, la expresión agente de azida se usa para hacer referencia tanto a reactivos disponibles en el mercado estables que se utilizan en los presentes métodos, como a

5 reactivos de azido transitorios que pueden formarse *in situ* y están implicados en la preparación de los presentes compuestos de tetrazolona, por ejemplo, reactivo *in situ* formado por la combinación de dos o más agentes de partida. Agentes de azida de interés incluyen, aunque sin limitación, una azida inorgánica y un ácido de Lewis, tal como azida de sodio/cloruro de aluminio; un reactivo de azido orgánico, tal como un azido silano; y ácido hidrazoico (HN_3). En algunos casos, el agente de azida se proporciona usando uno o más agentes seleccionados del grupo 10 que consiste en azida sódica, trimetilsilil azida, imidazol-1-sulfonil azida, trifluorometanosulfonil azida y ácido hidrazoico. En determinadas realizaciones, el agente de azida puede proporcionarse usando un agente adicional tal como un ácido de Bronsted o de Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio, TiCl_4 , SiCl_4 , pentacloruro de fósforo, BF_3 , OEt_2 , etc. En algunas realizaciones, el agente de azida es un azido silano (es decir, una sili azida). En determinadas realizaciones, el agente de azida es trimetilsilil azida (TMSN_3). En algunos casos, el agente de azida se proporciona 15 o preforma usando un método conveniente y después se añade a la mezcla de reacción de los presentes métodos. En otros casos, el agente de azida se forma *in situ* añadiendo dos o más reactivos a una mezcla de reacción, que 20 pueden formar el agente de azida de interés.

Los presentes métodos de preparación de una tetrazolona usando un agente de azida, por ejemplo, como se 25 describe en el esquema 2, pueden realizarse en cualquier condición conveniente de reacción que proporcione la producción de las tetrazolonas diana. Se entiende que puede ajustarse una diversidad de condiciones de reacción tal como el disolvente, la temperatura, la presión, microondas, química de flujo, concentración, equivalentes o estequiométría de los reactivos y el tiempo según lo necesario de acuerdo con cualquier método conveniente conocido en la técnica.

Los presentes métodos de preparación de una tetrazolona usando un agente de azida, por ejemplo, como se 30 describe en el esquema 2, pueden realizarse usando cualquier disolvente conveniente. En determinadas realizaciones, el propio agente de azida se utiliza como un disolvente. En determinados casos, el agente de azida se disuelve en un disolvente orgánico. En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción, por ejemplo, del esquema 2, incluye 3,0 equivalentes o más del agente de azida con respecto al material de partida, por ejemplo, el compuesto 35 5 del esquema 2, tal como 3,5 equivalentes o más, 4,0 equivalentes o más, 4,5 equivalentes o más, 5,0 equivalentes o más, 5,5 equivalentes o más, 6,0 equivalentes o más, 6,5 equivalentes o más, 7,0 equivalentes o más, 8,0 equivalentes o más, 9,0 equivalentes o más, 10 equivalentes o más, o incluso más.

Los presentes métodos de preparación de una tetrazolona usando un agente de azida, por ejemplo, como se 35 describe en el esquema 2, pueden realizarse a cualquier temperatura conveniente y durante un periodo conveniente de tiempo. En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción, por ejemplo, del esquema 2, se calienta a 50 °C o más, tal como 60 °C o más, 70 °C o más, 80 °C o más, 90 °C o más, 100 °C o más, 110 °C o más, o incluso más, durante un periodo de tiempo suficiente para convertir el material de partida (por ejemplo, compuesto 15) en

tetrazolona (16). Puede utilizarse cualquier método conveniente de control de la reacción para evaluar el grado de totalidad, tal como cromatografía de capa fina, HPLC, RMN y similares.

En determinadas realizaciones, los compuestos de tetrazolona como se describe en la presente memoria se preparan adaptando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Puede adaptarse cualquier método y material conveniente para su uso en la preparación de los presentes compuestos. Métodos y materiales de interés incluyen, aunque sin limitación, los descritos por Singh *et al.*, documento U.S. 2011/0130415.

En algunas realizaciones, la tetrazolona del presente compuesto se prepara a partir de un precursor de isocianato por reacción con un agente de azida. Puede utilizarse cualquier agente de azida conveniente. Agentes de azida de interés incluyen, aunque sin limitación, una azida inorgánica y un ácido de Lewis, tal como azida de sodio/cloruro de aluminio; un reactivo de azido orgánico, tal como silil azida, por ejemplo, azidotrimetilsilano. Los precursores isocianato pueden prepararse usando cualquier método conveniente. Métodos y materiales de interés que pueden adaptarse para su uso en la preparación de precursores de isocianato incluyen, aunque sin limitación, los métodos y materiales descritos por Singh *et al.*, documento U.S. 2011/0130415. Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico conveniente en estos métodos de preparación. Los métodos pueden realizarse a una diversidad de temperaturas. En algunos casos, los métodos se realizan a temperatura ambiente. En algunos casos, los métodos se realizan con calentamiento. En determinados casos, los métodos se realizan a una temperatura dentro de 20 °C del punto de ebullición del disolvente, tal como dentro de 10 °C del punto de ebullición.

En determinadas realizaciones, pueden aislarse estereoisómeros de los compuestos por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de resolución o por técnicas de cromatografía (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice, cromatografía quiral, etc.).

Aunque los esquemas sintéticos analizados anteriormente pueden no estar ilustrando el uso de grupos protectores, los expertos en la materia reconocerán que, en algunos casos, determinados sustituyentes pueden incluir grupos funcionales que requieren protección. La identidad exacta del grupo protector usado dependerá de, entre otras cosas, la identidad del grupo funcional que se está protegiendo y las condiciones de reacción usadas en el esquema sintético particular, y será evidente para los expertos en la materia. Pueden encontrarse directrices para seleccionar grupos protectores, su adhesión y eliminación adecuados para una aplicación particular, por ejemplo, en Greene y Wuts, *supra*.

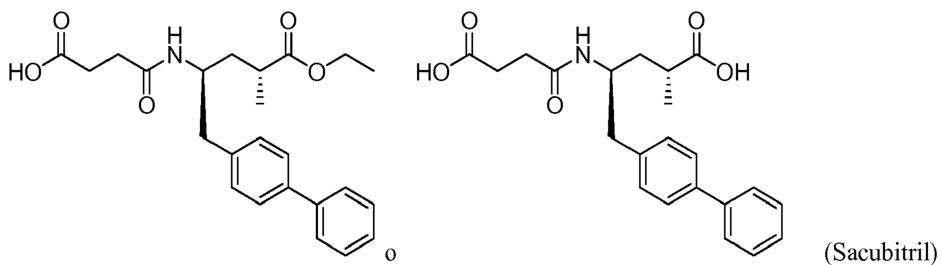
Pueden prepararse profármacos, como se describe en la presente memoria, por modificación rutinaria de los métodos descritos anteriormente. Como alternativa, dichos profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto protegido adecuadamente con un progrupo adecuado. Las condiciones para realizar dichas reacciones y para desproteger el producto para producir profármacos como se describe en la presente memoria son bien conocidos.

Composiciones farmacéuticas

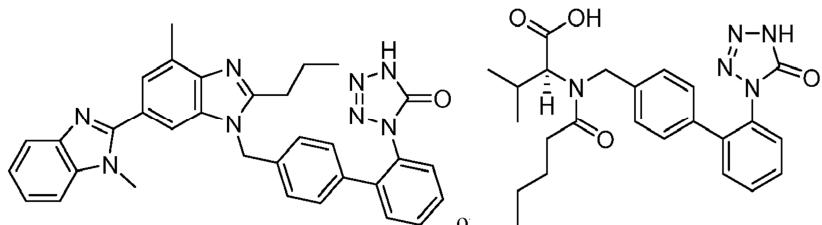
En determinadas realizaciones, los compuestos divulgados son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Por consiguiente, también se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprende al menos un compuesto divulgado. En algunos casos, la composición farmacéutica incluye un compuesto de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de la presente divulgación o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto divulgado puede administrarse en solitario, como la única especialidad farmacéutica activa en la composición farmacéutica, o en combinación con uno o más compuestos adicionales de la presente divulgación o junto con otros agentes activos. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse en composiciones diferentes que se administran simultáneamente o en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse conjuntamente como una sola composición que combina dos o más agentes terapéuticos. Por tanto, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria que contienen un compuesto de la presente divulgación opcionalmente incluyen otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, determinadas realizaciones se refieren a dichas composiciones farmacéuticas, donde la composición incluye además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado que es conocido por los expertos en la materia.

Ejemplos de dichas composiciones farmacéuticas que incluyen dos o más agentes activos son composiciones farmacéuticas que tienen dos o más compuestos de la presente divulgación. Otros ejemplos de composición farmacéutica que incluyen dos o más agentes activos son composiciones farmacéuticas que tienen un compuesto de la presente divulgación junto con otro agente activo. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir un compuesto de la presente divulgación y un agente activo antihipertensivo, tal como, aunque sin limitación, Sacubitril o un profármaco del mismo.



En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica puede incluir un agente activo antihipertensivo, tal como Sacubitril, y un compuesto de la presente divulgación, tal como, aunque sin limitación:



- 5 En determinadas realizaciones, composiciones farmacéuticas que incluyen dos agentes activos tienen una relación (p/p) de un primer agente activo a un segundo agente activo de 10:1, o 9:1, o 8:1, o 7:1, o 6:1, o 5:1, o 4:1, o 3:1, o 2:1, o 1:1, o 1:2, o 1:3, o 1:4, o 1:5, o 1:6, o 1:7, o 1:8, o 1:9, o 1:10. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que incluyen dos agentes activos tienen una relación (p/p) de un primer agente activo a un segundo agente activo de 1:1.
- 10 Una composición farmacéutica que incluye un presente compuesto puede administrarse a un paciente en solitario, o en combinación con otros agentes activos complementarios como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse usando cualquiera de una diversidad de procesos incluyendo, aunque sin limitación, mezcla convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, liofilización y similares. La composición farmacéutica puede adoptar cualquiera de una diversidad de formas incluyendo, aunque sin limitación, una disolución estéril, suspensión, emulsión, liofilizado, comprimido, píldora, gránulo, polvo, jarabe, elixir o cualquier otra forma galénica adecuada para su administración.
- 15

Un presente compuesto puede administrarse a un sujeto usando cualquier medio conveniente que pueda provocar la reducción deseada en la afección patológica o síntoma. Por tanto, un presente compuesto puede incorporarse en una diversidad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, un presente compuesto puede formularse en composiciones farmacéuticas por combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y puede formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, disoluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, aerosoles y similares.

- 20
- 25 Se describen formulaciones para composiciones farmacéuticas en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, por E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19.^a edición, 1995, que describe ejemplos de formulaciones (y componentes de las mismas) adecuadas para suministro farmacéutico de compuestos divulgados. Las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de los presentes compuestos puede formularse para su uso en medicina humana o veterinaria. Las formulaciones particulares de una composición farmacéutica divulgada pueden depender, por ejemplo, del modo de administración y/o de la ubicación del sujeto a tratar. En algunas realizaciones, las formulaciones incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable además de al menos un principio activo, tal como un presente compuesto. En otras realizaciones, otros medicamentos o especialidades farmacéuticas, por ejemplo, con efectos similares, relacionados o complementarios sobre la enfermedad o afección que se está tratando también pueden incluirse como principios activos en una composición farmacéutica.
- 30
- 35 Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para los métodos y composiciones divulgados pueden depender del modo particular de administración que se está empleando. Por ejemplo, las formulaciones parenterales pueden incluir líquidos inyectables tales como, aunque sin limitación, líquidos fisiológicos farmacéutica y fisiológicamente aceptables tales como agua, disolución salina fisiológica, disoluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como vehículo. Para composiciones sólidas (por ejemplo, formas de polvo, píldora, comprimido o cápsula), los vehículos sólidos atóxicos pueden incluir, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón o estearato de magnesio. Además de vehículos biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener opcionalmente cantidades mínimas de sustancias auxiliares atóxicas (por ejemplo, excipientes), tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tamponantes del pH y similares; por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitán. Otros ejemplos de excipientes incluyen solubilizantes no iónicos, tales como cremofor, o proteínas, tales como seroalbúmina humana o preparaciones
- 40
- 45

plasmáticas.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) glúcidos, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) 5 tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) 10 agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua (por ejemplo, agua apirógena); (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden formularse como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto divulgado. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales atóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden obtenerse de ácidos inorgánico u orgánicos. Ejemplos no limitantes de ácidos inorgánicos adecuados son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico y ácido fosfórico. Ejemplos no limitantes de ácidos orgánicos adecuados son ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, 20 ácido mandílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metilsulfónico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido asparágico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido *paratoluenosulfónico*, ácido naftalenosulfónico y similares. En determinadas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable incluye ácido fórmico. En determinadas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable incluye ácido trifluoroacético. Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se encuentran en 25 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.^a edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985. Una sal farmacéuticamente aceptable también puede servir para ajustar la presión osmótica de la composición.

Un presente compuesto puede usarse en solitario o en combinación con aditivos apropiados para preparar comprimidos, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tales como talco o estearato magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes y agentes aromatizantes. Dichas preparaciones pueden usarse para administración oral.

35 Un presente compuesto puede formularse en preparaciones para inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéricos de ácido alifático sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. La preparación también puede emulsionarse o el principio activo encapsularse en vehículos liposómicos. Las formulaciones adecuadas para inyección pueden administrarse por vía 40 intravítreo, intraocular, intramuscular, subcutánea, sublingual u otra vía de administración, por ejemplo, inyección en el tejido gingival u otro tejido bucal. Dichas formulaciones también son adecuadas para administración tópica.

En algunas realizaciones, un presente compuesto puede suministrarse mediante un sistema de suministro continuo. La expresión "sistema de suministro continuo" se usa indistintamente en la presente memoria con "sistema de suministro controlado" y abarca dispositivos (por ejemplo, bombas) de suministro continuo (por ejemplo, controlado) 45 en combinación con catéteres, dispositivos de inyección y similares, una amplia diversidad de los cuales son conocidos en la técnica.

Un presente compuesto puede utilizarse en formulación de aerosol a administra mediante inhalación. Un presente compuesto puede formularse en gases propulsores aceptables presurizados tales como díclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

50 Además, un presente compuesto puede prepararse en supositorios por mezcla con una diversidad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Un presente compuesto puede administrarse por vía rectal mediante un suppositorio. El suppositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, Carbowax y polietilenglicoles, que se funden a temperatura corporal, aunque son sustancialmente sólidos a temperatura ambiente.

55 La expresión "forma galénica unitaria", como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un presente compuesto calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para un presente compuesto dependen del compuesto particular empleado y el efecto a conseguir, y la

farmacodinámica asociada con cada compuesto en el hospedador.

La forma galénica de una composición farmacéutica divulgada puede determinarse por el modo de administración elegido. Por ejemplo, además de líquidos inyectables, pueden emplearse formas galénicas tópicas u orales. Las preparaciones tópicas pueden incluir colirios, pomadas, nebulizadores y similares. Las formulaciones orales pueden ser líquidas (por ejemplo, jarabes, disoluciones o suspensiones), o sólidas (por ejemplo, polvos, píldoras, comprimidos o cápsulas). Los métodos de preparación de dichas formas galénicas son conocidos, o serán evidentes para los expertos en la materia.

Determinadas realizaciones de las composiciones farmacéuticas que incluyen un presente compuesto pueden formularse en forma galénica unitaria adecuada para administración individual de dosis precisas. La cantidad de principio activo administrada puede depender del sujeto que se está tratando, la gravedad de la afección, y la manera de administración, y es conocida por los expertos en la materia. En determinados casos, la formulación a administrar contiene una cantidad de los compuestos divulgados en la presente memoria en una cantidad eficaz para conseguir el efecto deseado en el sujeto que se está tratando.

Cada compuesto terapéutico puede estar independientemente en cualquier forma galénica, tales como las descritas en la presente memoria, y también pueden administrarse de diversas maneras, como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos pueden formularse conjuntamente, en una sola unidad de dosis (es decir, combinados conjuntamente en una forma, tal como cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) como un producto de combinación. Como alternativa, cuando no se formulan conjuntamente en una sola unidad de dosis, un presente compuesto individual puede administrarse al mismo tiempo que otro compuesto terapéutico o secuencialmente, en cualquier orden de los mismos.

Métodos de administración

Los presentes compuestos encuentran uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Por consiguiente, la vía de administración puede seleccionarse de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen, aunque sin limitación, la afección a tratar, la formulación y/o dispositivo usado, el paciente a tratar y similares. Vías de administración útiles en los métodos divulgados incluyen, aunque sin limitación vía oral y parenteral, tal como intravenosa (iv), intraperitoneal (ip), rectal, tópica, oftálmica, nasal y transdérmica. En la presente memoria se describen formulaciones para estas formas galénicas.

Una cantidad eficaz de un presente compuesto puede depender, al menos, del método particular de uso, el sujeto que se está tratando, la gravedad de la afección, y la manera de administración de la composición terapéutica. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición es una cantidad de un compuesto específico suficiente para conseguir un efecto deseado en un sujeto (por ejemplo, paciente) que se está tratando. Por ejemplo, esta puede ser la cantidad de un presente compuesto necesaria para tratar (por ejemplo, prevenir, inhibir, reducir o aliviar) una enfermedad o trastorno en un sujeto. En algunos casos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno en un sujeto sin causar un efecto citotóxico sustancial en células hospedadoras.

Las dosis terapéuticamente eficaces de un presente compuesto o composición farmacéutica puede determinarlas un experto en la materia, con el objetivo de conseguir concentraciones locales (por ejemplo, tisulares) que sean al menos tan altas como la CI_{50} de un compuesto aplicables divulgado en la presente memoria.

Un ejemplo de un intervalo de dosis es de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas. En algunas realizaciones, un intervalo de dosis es de 1,0 a 100 mg/kg de peso corporal por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas, incluyendo de 1,0 a 50 mg/kg de peso corporal, de 1,0 a 25 mg/kg de peso corporal, de 1,0 a 10 mg/kg de peso corporal (suponiendo un peso corporal promedio de aproximadamente 70 kg; los valores pueden ajustarse en consecuencia para personas que pesen más o menos que el promedio). Para administración oral, las composiciones se proporcionan, por ejemplo, en forma de un comprimido que contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg del principio activo, tal como de 25 a 750 mg, o de 50 a 500 mg, por ejemplo, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 750 mg o 1000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto que se está tratando. En determinadas realizaciones de una pauta posológica oral, se administra un comprimido que contiene de 500 mg a 1000 mg de principio activo una vez (por ejemplo, una dosis de ataque) seguido de la administración de 1/2 (es decir, la mitad) de los comprimidos de administración (por ejemplo, de 250 a 500 mg) cada 6 a 24 horas durante 3 días o más.

El nivel de dosis específico y la frecuencia de administración para cualquier sujeto particular pueden variarse y pueden depender de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del presente compuesto, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección del hospedador que está recibiendo tratamiento.

Realizaciones de la presente divulgación también incluyen combinaciones de uno o más compuestos divulgados con uno o más agentes o tratamientos distintos útiles en el tratamiento de una enfermedad o afección. Por ejemplo, uno o más compuestos divulgados pueden administrarse en combinación con dosis terapéuticamente eficaces de otros

medicamentos y especialidades farmacéuticas, o en combinación con otros tratamientos sin medicamentos, tales como hormonoterapia o radioterapia. La expresión "administración en combinación con" se refiere tanto a administración simultánea como secuencial de los agentes activos.

Aplicaciones terapéuticas

- 5 Los presentes compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que necesita tratamiento. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, mediante administración de una cantidad (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de un presente compuesto, incluyendo una de sus sales o solvatos o estereoisómeros.
- 10 Realizaciones de la presente divulgación también se refieren a un compuesto de la presente divulgación o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para su uso en tratamiento o como medicamento. Además, realizaciones se refieren al uso de un compuesto de la presente divulgación o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para la fabricación de un medicamento. Las realizaciones también se refieren al uso de un compuesto de la presente divulgación o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno.
- 15 Las enfermedades o afecciones de interés para su tratamiento de acuerdo con la presente divulgación incluyen, aunque sin limitación, hipertensión, cáncer (por ejemplo, linfoma, tal como linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), linfoma periférico de linfocitos T recidivante o resistente, etc.), esclerosis múltiple (por ejemplo, esclerosis múltiple recidivante-remitente), anemia (por ejemplo, anemia en enfermedad renal crónica (CKD)), síndrome del intestino irritable (IBS; por ejemplo, síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (IBS-d)), fibrosis quística, distrofia muscular (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne), infecciones bacterianas, enfermedad cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, apoplejía, angina inestable, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, etc.), hiperlipidemia, diabetes, infecciones víricas (por ejemplo, VIH), hepatopatía (por ejemplo, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipertensión portal, diarrea de ácido biliares (hipoabsorción de ácidos biliares), etc.), inflamación, gota, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Crohn, endometriosis, dislipidemia (por ejemplo, hipercolesterolemia (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (de Fredrickson de tipos IIa y IIb), hipercolesterolemia heterocigótica familiar, hipercolesterolemia homocigótica familiar, hipertrigliceridemia (de Fredrickson de tipo IV), disbetalipoproteinemia primaria (de Fredrickson de tipo III), hiperlipidemia combinada, etc.) y similares.

Aplicaciones de investigación

- 30 Como los presentes compuestos encuentran uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, dichos compuestos también son útiles como herramientas de investigación. Por consiguiente, la divulgación también proporciona un método para usar un compuesto de la presente divulgación o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o muestra, o para descubrir nuevos compuestos químicos.
- 35 La presente divulgación también proporciona un método para usar presentes compuestos como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o muestra. Por ejemplo, la divulgación proporciona un método para estudiar un sistema biológico o muestra, incluyendo el método: (a) poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de la presente divulgación o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre la muestra biológica.
- 40 Puede emplearse cualquier muestra biológica adecuada en dichos estudios, que puede realizarse *in vitro* o *in vivo*. Muestras biológicas representativas adecuadas para dichos estudios incluyen, aunque sin limitación, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras tisulares, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.) y similares, siendo los mamíferos de particular interés.
- 45 Cuando se usa como herramienta de investigación, una muestra biológica típicamente se pone en contacto con una cantidad eficaz de un presente compuesto. Después de exponer la muestra biológica al compuesto, se determinan los efectos del compuesto usando procedimientos y equipos convencionales, tales como los ensayos divulgados en la presente memoria. La exposición abarca poner en contacto la muestra biológica con el compuesto o administrar el compuesto a un sujeto. La etapa de determinación puede implicar la medición de una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar la realización de una observación (un análisis cualitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre la muestra biológica usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de unión de radioligando y medir los cambios mediados por el ligando en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo pueden usarse para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesaria para conseguir el resultado deseado.
- 50 Además, los presentes compuestos pueden usarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y, por tanto, también son útiles en ensayos de cribado para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen una actividad similar. De esta manera, un presente compuesto puede usarse como patrón en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los presente compuestos para identificar aquellos compuestos de ensayo que tiene aproximadamente actividad igual o

superior, si la tienen. Por ejemplo, los datos de Cl_{50} de un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de Cl_{50} de un presente compuesto para identificar aquellos compuestos de ensayo que tiene las propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos de ensayo que tienen una Cl_{50} aproximadamente igual o superior a la de un presente compuesto, si la tienen.

- 5 Este aspecto incluye, como realizaciones diferentes, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de ensayo para identificar compuestos de ensayo de interés.

Por tanto, un compuesto de ensayo puede evaluarse en un ensayo biológico, por un método que comprende las etapas de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un presente compuesto para proporcionar un segundo valor de ensayo; 10 en el que la etapa (a) se realiza antes, después o simultáneamente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de la manera de preparar y usar las realizaciones, y no están destinados a limitar el alcance de lo que los 15 autores de la invención consideran su divulgación, ni están destinados a representar que los siguientes experimentos son todos o los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos por asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben considerarse algunos errores experimentales y desviaciones. Como entenderán los expertos en la materia de síntesis orgánica y química medicinal, las condiciones específicas expuestas a continuación son ejemplares y pueden variarse o adaptarse a otros reactivos y productos de manera rutinaria. Salvo que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados Celsius y la presión es atmosférica o casi atmosférica. Pueden usarse abreviaturas convencionales.

Todos los reactivos y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. 25 Las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina o cromatografía de líquidos de alto rendimiento. La RMN se realizó en espectrómetro de RMN de 300 MHz y todos los desplazamientos químicos se presentan con respecto a un patrón interno de tetrametilsilano, o por referencia al disolvente deuterado. La cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa se realizó en equipo convencional y se acopló a matriz de diodos y detectores de espectros de masas, funcionando el detector de espectros de masas en el modo de ionización por electronebulización (IEN). El sistema de gradiente en columna fue el siguiente:

- 30 Columna: Phenomenex Gemini 4,6 x 100 mm, C18, 5 μ m, 110 \AA

Temperatura de columna 30 $^{\circ}\text{C}$

Temperatura de muestra 15 $^{\circ}\text{C}$

Disolvente A - 0,05 % de ácido fórmico en agua

Disolvente B - 0,05 % de ácido fórmico en acetonitrilo

- 35 Caudal - 1,5 ml/min

Gradiente:

Tiempo	A %	B %
0	95	5
10	0	100 (curva = 6)
11,1	0	100
11,2	95	5
12,1	95	5

La espectrometría de masas de alta resolución se obtuvo en un espectrómetro de masas LCT Premier XE (tiempo de vuelo) que funciona en el modo de ionización por electronebulización. El análisis de masas se realizó en modo W prolongado usando encefalina leucina como masa de fijación de referencia (556,2771 Da para iones positivos y 40 554,2615 Da para iones negativos).

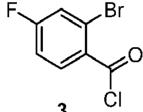
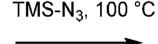
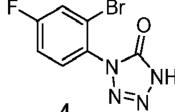
Los viales de 20 ml con tapones que se aflojan por presión se obtuvieron de Chemglass (n.º de catálogo CG-4912-05). Las reacciones también podían acometerse en paralelo usando un bloque térmico. La última posición del bloque térmico se usó para alojar un vial que contenía aceite de silicona termorresistente. Entonces se insertó un termopar en el aceite para controlar la temperatura del bloque.

5 **Ejemplo 1:**

Se realizaron experimentos para sintetizar tetrazolonas a partir de cloruros de ácido usando azidotrimetilsilano, que se usó como correactivo y también como disolvente. El protocolo sintético minimizó la formación de subproductos, permitidos para reacciones a gran escala, y proporcionó productos que contenían una diversidad de grupos funcionales, incluyendo la síntesis de análogos de tetrazolona de agentes activos.

10 La síntesis general de derivados de tetrazolona se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Reacción de cloruro de 2-bromo-3-fluorobenzoílo con azidotrimetilsilano.

 3		 4
Entrada	TMS-N ₃ (equiv.)	Rendimiento de 4 (%)
1	6,0	82
2	4,5	76
3	3,0	37
4	4,0-6,0 (escala de 20-36 g)	80-94

Un ejemplo de la síntesis de tetrazolonas incluía la reacción de cloruro de 2-bromo-4-fluorobenzoílo **3** con azidotrimetilsilano (TMS-N₃) a 100 °C (tabla 1). La reacción de **3** (1,5 g) con 6,0 equiv. de TMS-N₃ produjo tetrazolona **4** en un rendimiento aislado de un 82 % (entrada 1).

15 Reducir la estequiometría de TMS-N₃ dio lugar a formación significativa de un subproducto de urea simétrico, y un rendimiento aislado inferior de tetrazolona deseada **4**. Por ejemplo, el uso de 4,5 equivalentes de TMS-N₃ dio un rendimiento de un 76 % de tetrazolona **4** (entrada 2), mientras que el uso de 3,0 equivalentes de TMS-N₃ dio un rendimiento de un 37 % de tetrazolona **4** (entrada 3), junto con grandes cantidades de una urea simétrica, 1,3-bis-(2-bromo-4-fluorofenil)urea. La tetrazolona **4** deseada se obtuvo de todas las mezclas de reacción anteriores por refrigeración, evaporación del exceso de TMS-N₃ y el uso de un proceso de extracción con base/acidificación para dar producto de alta pureza (> 96 %). La reacción se aumentó de escala sin una disminución significativa del rendimiento. Por ejemplo, las reacciones con 20-36 g de cloruro de ácido **3** y 4,0-6,0 equivalentes de TMS-N₃ produjeron rendimiento aislados de un 80-94 % de tetrazolona **4** (entrada 4).

20 Las reacciones se realizaron usando al menos 6,0 equivalentes de TMS-N₃ neto con una diversidad de diferentes sustratos de cloruro de ácido. Para demostrar que la formación de tetrazolona podía acometerse de una manera paralela, algunas reacciones se realizaron en viales tapados herméticamente con un tapón que se afloja por presión. Pudieron realizarse múltiples reacciones en un solo bloque térmico. Después de completarse la reacción, la mezcla se pretrató por evaporación del exceso de TMS-N₃, extracción usando un protocolo de base/ácido, después purificación adicional con cromatografía en gel de sílice, si fuera necesario. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 2. Como se muestra en la tabla 2, la reacción fue útil para una diversidad de diferentes 25 funcionalidades en el cloruro de ácido. Por ejemplo, los grupos alquilo, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, alquenilo, nitro, fluoro, cloro, bromo, yodo, cetona, nitrilo, pentafluorosulfanilo, éter, tioéster, éster, amida y sulfonamida permanecieron intactos en las condiciones de reacción (entradas 1-21). Además, las reacciones de cloruros de ácido directamente adheridos a restos heteroarilo, alquenilo o alquilo también fueron satisfactorias (entradas 22-26).

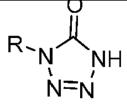
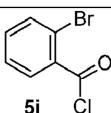
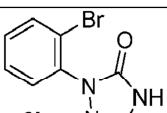
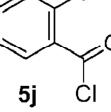
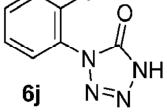
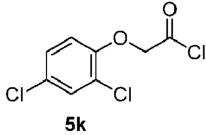
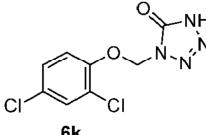
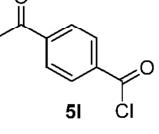
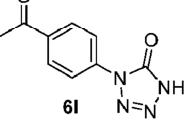
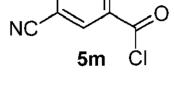
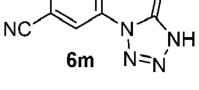
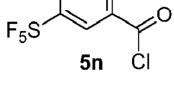
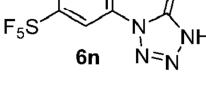
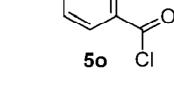
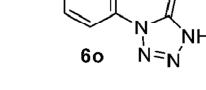
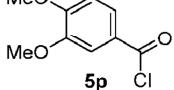
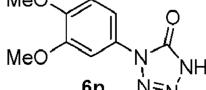
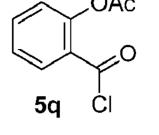
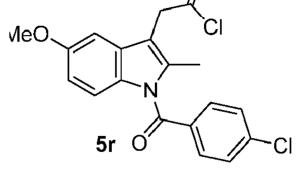
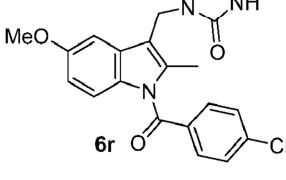
30 Como se muestra en la tabla 2, las reacciones de cloruros de ácido que contenían grupos trifluorometilo o fluoro fueron satisfactorias (entradas 4, 6 y 7). Además, los grupos propensos a desplazamiento aromático nucleófilo, tales como haluros activados, permanecieron intactos en las condiciones de reacción (entradas 6, 7, 9-10). La eficacia de la reacción no se vio alterada por la presencia de ortosustituyentes grandes (entradas 9-11), tal como en una reacción para producir un análogo de tetrazolona del herbicida 2,4-D (entrada 11). La reacción de un cloruro de ácido que contenía un grupo cetona no produjo reacción de Schmidt concomitante (entrada 12). Asimismo, el azidotrimetilsilano no reaccionó con un sustrato que contenía un grupo nitrilo (entrada 13). Como se muestra en la 35 tabla 2, la reacción de un cloruro de ácido que contenía un sustituyente pentafluorosulfanilo también provocó la 40 reacción.

producción del derivado de tetrazolona deseado (entrada 14).

Además, se realizaron reacciones para formar una tetrazolona en una etapa final, a partir de agentes activos completamente funcionalizados, donde un grupo tetrazolona sirvió como bioisóstero de ácido carboxílico. Por ejemplo, se produjo un derivado de tetrazolona de Aspirina y dio un rendimiento aislado de un 56 % del producto de tetrazolona (entrada 17). También se prepararon los análogos de tetrazolona de los agentes activos Indometacina, Probenecid, Telmisartán y Bexaroteno (entradas 18-21). Los rendimientos aislados fueron de un 33-89 %. También se realizaron reacciones con cloruros de heteroarilo. Tanto heterociclos de seis miembros carentes de electrones (entrada 22) como heterociclos de cinco miembros ricos en electrones (entradas 23 y 24) formaron productos de tetrazolona en las condiciones de reacción. El compuesto **6v** (entrada 22) era un análogo de tetrazolona directo del agente activo Niacina. También se realizó reacción de cloruros de ácido adheridos a una olefina, o alcano (entradas 25 y 26). La reacción de hemifumarato **5y** dio un rendimiento de un 62 % de tetrazolona **6y** (entrada 25). La reacción con un cloruro de ácido adherido a un alcano, tal como cloruro de propionilo **5z**, produjo etil-tetrazolona **6z**, en un rendimiento de un 14 % en las condiciones de reacción (entrada 26; compárese también con las entradas 11 y 18).

Tabla 2. Formación de tetrazolona con cloruros de ácido y azidotrimetilsilano.

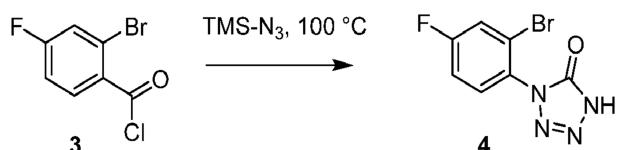
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$ 5a-5z		$\xrightarrow{\text{TMS-N}_3, 100^\circ\text{C}}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{N} \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array} \text{NH} \end{array}$ 6a-6z
Entrada	Material de partida	Producto	Rendimiento (%)
1			76
2			66
3			61
4			56
5			90
6			70
7			86
8			60

		 5a-5z	 6a-6z
Entrada	Material de partida	Producto	Rendimiento (%)
9	 5i	 6i	76
10	 5j	 6j	66
11	 5k	 6k	43 ^a
12	 5l	 6l	59 ^a
13	 5m	 6m	90
14	 5n	 6n	65 ^a
15	 5o	 6o	73 ^a
16	 5p	 6p	20
17	 5q	 6q	56
18	 5r	 6r	82 ^a

Entrada	Material de partida	Producto	Rendimiento (%)
19	 5s	 6s	68 ^a
20	 5t	 6t	33 ^a
21	 5u	 6u	89 ^a
22	 5v	 6v	65
23	 5w	 6w	30
24	 5x	 6x	86
25	 5y	 6y	62 ^a
26	 5z	 6z	14

^aEl cloruro de ácido se preparó a partir de ácido antes de la reacción con azidotrimetilsilano, el rendimiento presentado es de ácido en tetrazolona.

Preparación de 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **4**



5 Tabla 1, entrada 1: Se añadió azidotrimetilsilano (5 ml, 38,0 mmol) en una porción a cloruro de 2-bromo-4-fluorobenzoílo **3** (1,5 g, 6,3 mmol). La mezcla se puso en atmósfera de nitrógeno y después se calentó hasta 100 °C con agitación [nota: 100 °C se refiere a la temperatura del bloque térmico]. La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante una noche. Despues de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica entonces se extrajo con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (4 x 40 ml) [nota: la extracción continuó hasta que la CCF mostró todo el producto de tetrazolona eliminado de la capa orgánica]. Se añadió EtOAc (50 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (1,34 g, 82 %) como un sólido.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 7,90 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), -1,2 (s a, 1H)

15 ¹⁹F RMN (DMSO-d₆, MHz): - 107,6 (dd, J = 13,8, 7,6 Hz)

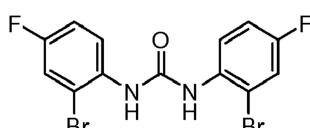
19 ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75MHz): δ 164,2 (d, J = 251 Hz), 150,7, 132,0 (d, J = 9,3 Hz), 128,7 (d, J = 3,8 Hz), 122,6 (d, J = 11,0 Hz), 121,0 (d, J = 26 Hz), 116,4 (d, J = 23 Hz) m/z = 257,28 [M-H]⁺ para ⁷⁹Br

20 HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₇H₄BrFN₄O m/z 256,9474, encontrado 256,9527

25 Tabla 1, entrada 2: La reacción anterior se repitió usando 4,5 equivalentes de azidotrimetilsilano (3,75 ml) para dar el producto (1,24 g, 76 %) como un sólido.

20 Tabla 1, entrada 3: La reacción anterior se repitió usando 3,0 equivalentes de azidotrimetilsilano (2,5 ml) para dar el producto (0,6 g, 37%) como un sólido. También se aisló de la capa de EtOAc después de extracción con NaHCO₃ saturado un subproducto de urea simétrico, *bis*-(2-bromo-4-fluorofenil)urea.

Datos para *bis*-(2-bromo-4-fluorofenil)urea:



25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,82 (s a, 2H), 7,88 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 2H), 7,22 (ddd, J = 9,0, 8,1, 3,0, Hz, 2H)

13C RMN (DMSO-d₆, 75MHz): δ 159,2 (d, J = 244 Hz), 152,7, 133,7 (d, J = 3,3 Hz), 125,1 (d, J = 8,3 Hz), 119,4 (d, J = 25 Hz), 115,0 (d, J = 22 Hz), 114,8 (d, J = 10 Hz)

m/z = 407,26 [M+H]⁺ y 405,37 [M-H]⁺

30 HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₈Br₂F₂N₂O m/z 404,9050, hallado 404,9047; m/z 406,9030, encontrado 406,9025; m/z 408,9011, encontrado 408,9003

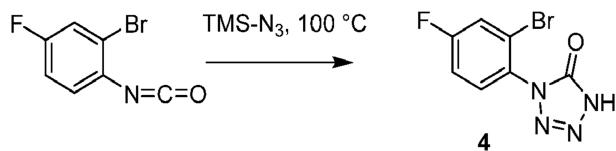
HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₁₃H₈Br₂F₂N₂O m/z 402,8893, encontrado 402,8912; m/z 404,8873, encontrado 404,8815; m/z 406,8854, encontrado 406,8802

35 Tabla 1, entrada 4: Nota: Para reacciones a gran escala, la mezclas solamente se pusieron en una atmósfera de nitrógeno después de que cesara el desarrollo de gases. La reacción anterior se repitió a gran escala usando azidotrimetilsilano (65 ml, 494 mmol) y cloruro de 2-bromo-4-fluorobenzoílo **3** (20,4 g, 85,9 mmol). La mezcla se calentó lentamente y el desarrollo de un gas (que surge supuestamente de un reordenamiento de Curtius) se apreció a 50-60 °C (temperatura del bloque), que llegó a ser un desarrollo vigoroso cuando la temperatura del bloque se elevó hasta aprox. 65 °C. La mezcla se retiró del calor a una temperatura del bloque de aprox. 70 °C, y cuando menguó del desarrollo de gas, se volvió a someter a calentamiento por etapas desde aprox. 70 °C hasta 90 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. El pretratamiento habitual, el reparto entre EtOAc (200 ml) y H₂O (100 ml) y después la extracción de la capa orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 x 150 ml), seguida de acidificación y extracción con EtOAc, dieron el producto (19,9 g, 89 %) como un sólido.

40 Una reacción diferente usando 20,0 g de cloruro de 2-bromo-4-fluorobenzoílo **3** y 47 ml de azidotrimetilsilano (4,0 equivalentes) dio el producto (17,4 g, 80 %) como un sólido.

45 Una reacción diferente usando 36 g de cloruro de 2-bromo-4-fluorobenzoílo **3** y 120 ml de azidotrimetilsilano (6,0 equivalentes) dio el producto (37 g, 94 %) como un sólido. Para esta reacción, la mezcla se calentó lentamente hasta aprox. 55 °C, después de lo cual el desarrollo de gas se volvió regular. El desarrollo de gas se detuvo después de aprox. 15 min a 55 °C. La mezcla entonces se calentó lentamente hasta 90-95 °C (temperatura del bloque), se puso en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche.

Preparación de 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **4 a partir de 2-bromo-4-fluoro-1-isocianatobenceno**



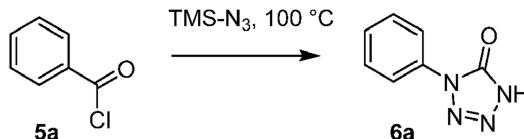
5 Se añadió azidotrimetilsilano (10 ml, 76 mmol) en una porción a 2-bromo-4-fluoro-1-isocianatobenceno (3,0 g, 13,9 mmol). La mezcla se puso en atmósfera de nitrógeno y después se calentó hasta 90 °C con agitación [nota: 90 °C se refiere a la temperatura del bloque térmico]. La mezcla se dejó en agitación a 90 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (100 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 50 ml). Se añadió EtOAc (100 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 2 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (3,44 g, 95 %) como un sólido.

10

Se realizó una reacción diferente usando 20,0 g de 2-bromo-4-fluoro-1-isocianatobenceno (92,6 mmol) y 50 ml de azidotrimetilsilano (380 mmol; aprox. 4,0 equivalentes) para dar el producto (20,1 g, 84 %) después de pretratamiento.

15 Experiments con materiales de partida relacionados indicaron que la formación de isocianato en tetrazolona estaba completa en aprox. 2 horas. Era probable que la reacción de cloruros de ácido en tetrazolonas estuviera asimismo completa en unas pocas horas, ya que se observó que el reordenamiento de Curtius se producía rápidamente (desarrollo de gas completo en 15-30 min). En algunos casos, las reacciones se procesaron típicamente durante una noche por conveniencia.

20 **Preparación de 1-fenil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6a****



25 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de benzoilo (422 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Despues de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (369 mg, 76 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

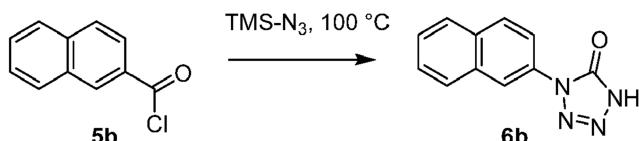
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,85-7,81 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,41 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), -1,3 (s a, 1H)

35 ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,3, 134,2, 129,5, 127,6, 119,5

m/z = 163,18 [M+H]⁺ y 161,24 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₇H₆N₄O *m/z* 161,0463, encontrado 161,0532

Preparación de 1-(naftalen-2-il)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6b**



40 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 2-naftoilo (572 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión

durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (419 mg, 66 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

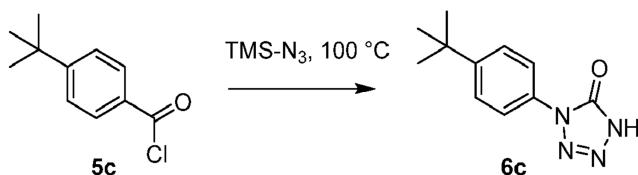
10 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 2H), -1,1 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,4, 132,7, 131,8, 131,6, 129,5, 128,1, 127,8, 127,2, 126,6, 118,1, 117,0

m/z = 216,36 [M+H]⁺ y 215,45 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₈N₄O *m/z* 213,0776, encontrado 213,0764

15 **Preparación de 1-(4-(terc-butil)fenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6c**



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 4-(terc-butil)benzoilo (590 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (10 x 15 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (40 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (401 mg, 61 %) como un sólido.

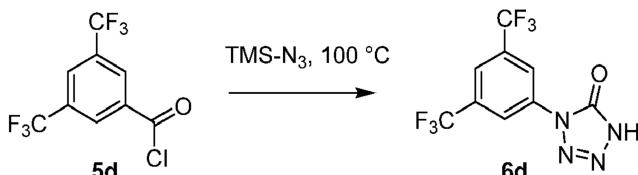
20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,74 (dt, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 7,57 (dt, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H), -1,3 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,3, 139,0, 131,7, 126,2, 119,5, 34,4, 31,0

m/z = 219,31[M+H]⁺ y 217,38 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₁₁H₁₄N₄O *m/z* 217,1089, encontrado 213,1139

25 **Preparación de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6d**



30 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (830 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica del reparto inicial anterior se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc como eluyente (ISCO CombiFlash System) para dar el producto (503 mg, 56 %) como un sólido.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,48 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), -1,2 (s a, 1H)

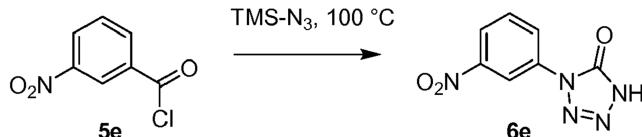
¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆, 282MHz): δ -61,8 (s)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,4, 136,0, 131,7 (c, *J* = 33 Hz), 124,6 (c, *J* = 271 Hz), 120,6 (m), 118,9 (m)

m/z = 297,36 [M-H]⁺

5 HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₉H₄F₆N₄O *m/z* 297,0211, encontrado 297,0157

Preparación de 1-(3-nitrofenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6e



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 3-nitrobenzoilo (554 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con

10 tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h (nota: se desarrolla presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (560 mg, 90 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

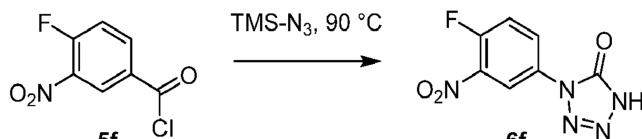
20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,69 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,28-8,19 (m, 2H), 7,82 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), -1,0 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,1, 148,1, 135,1, 131,2, 124,8, 121,8, 113,2

m/z = 208,25 [M+H]⁺ y 206,30 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₇H₅N₅O₃ *m/z* 206,0314, encontrado 206,0398

Preparación de 1-(4-fluoro-5-nitrofenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6f



25 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (7,9 ml, 60 mmol) y cloruro de 4-fluoro-5-nitrobenzoilo (2,04 g, 10 mmol) en un matraz de fondo redondo con condensador de refluxo se calentó lentamente desde temperatura ambiente hasta 90 °C en una atmósfera de nitrógeno (temperatura del bloque). Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (3 x 50 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (100 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (1,96 g) como un sólido. El análisis de RMN de ¹H indicó que el producto tenía aprox. un 80-90 % de pureza con aproximadamente un 10-20 % de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico como contaminante. Ajustar el rendimiento para la pureza da aprox. un 70 % de producto deseado.

Una muestra del material anterior se recristalizó en EtOAc para proporcionar material puro.

40 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,63 (dd, *J* = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 8,25 (ddd, *J* = 9,3, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 11,1, 9,0 Hz, 1H), -1,0 (s a, 1H)

¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆, 272MHz): δ -119,7 (m)

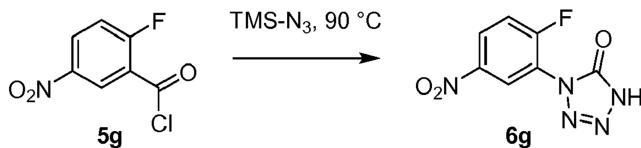
¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 154,9 (d, *J* = 261 Hz), 150,2, 136,9 (d, *J* = 8 Hz), 130,6 (d, *J* = 3 Hz), 127,0 (d, *J* = 9

Hz), 120,1 (d, J = 23 Hz), 116,6 (d, J = 3 Hz)

m/z = 226,24 [M+H]⁺ y 224,32 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₇H₄FN₅O₃ m/z 224,0220, encontrado 224,0227

Preparación de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6g



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (19,7 ml, 150 mmol) y cloruro de 2-fluoro-5-nitrobenzoilo (5,1 g, 25 mmol) en un matraz de fondo redondo con condensador de reflujo se calentó lentamente desde temperatura ambiente hasta 90 °C (temperatura del bloque) (nota: se observó desarrollo de nitrógeno desde 70 °C). Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 5-6 h (la CCF indicó reacción completa). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (150 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 50 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (200 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (4,8 g, 86 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,66-8,63 (m, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 7,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H), -1,0 (s a, 1H)

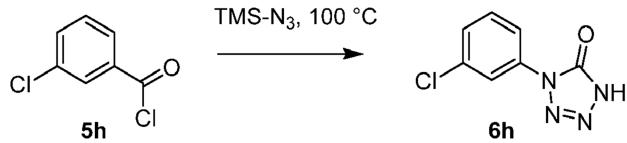
¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆, 272MHz): δ -110,4 (m)

20 ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 160,9 (d, J = 262 Hz), 150,5, 144,0 (d, J = 3,1 Hz), 127,2 (d, J = 9,9 Hz), 123,4 (d, J = 2,2 Hz), 121,6 (d, J = 13,7 Hz), 118,7 (d, J = 22,1 Hz)

m/z = 226,24 [M+H]⁺ y 224,30 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₇H₄FN₅O₃ m/z 224,0220, encontrado 224,0231

Preparación de 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6h



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 3-clorobenzoilo (525 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (355 mg, 60 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

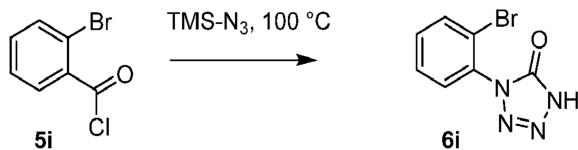
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,92 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,2, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,1, 2,1, 0,9 Hz, 1H), -1,1 (s a, 1H)

40 ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,1, 135,4, 133,7, 131,3, 127,3, 118,7, 117,6

m/z = 197,30 [M+H]⁺ y 195,38 [M-H]⁺ for ³⁵Cl

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₇H₅ClN₄O m/z 195,0074, encontrado 195,0099

Preparación de 1-(2-bromofenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6i



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 2-bromobenzoilo (590 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h (nota: se desarrolló presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 20 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (30 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (546 mg, 76 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,89 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,8, 2,1 Hz, 1H),

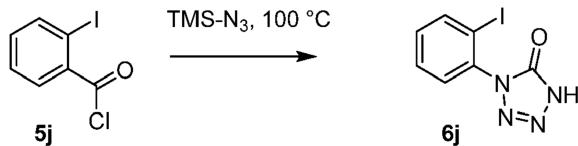
15 7,61-7,50 (m, 2H), -1,3 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,7, 133,5, 132,4, 131,9, 130,3, 129,0, 121,3

m/z = 239,24 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₇H₅BrN₄O *m/z* 238,9568, encontrado 238,9577

Preparación de 1-(2-yodofenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona 6j



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 2-yodobenzoilo (799 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (567 mg, 66 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

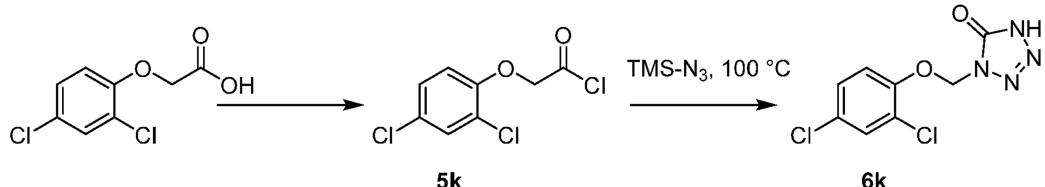
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,07 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), -1,3 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,5, 139,6, 135,5, 132,3, 129,6, 129,6, 98,2

35 *m/z* = 289,31 [M+H]⁺ y 287,42 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₇H₅IN₄O *m/z* 289,9586, encontrado 289,9588

Preparación de 1-((2,4-diclorofenoxy)metil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona 6k



Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH₂Cl₂; 3,0 ml, 6,0 mmol) durante 2-3 min a una suspensión

agitada de ácido 2,4-diclorofenoxyacético, también conocido como 2,4-D (663 mg, 3,0 mmol) y DMF (1-2 gotas) en CH_2Cl_2 (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una semana (nota: se desarrolló una disolución después del calentamiento hasta t.a.). La mezcla se concentró al vacío para dejar el cloruro de ácido **5k**, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación (rendimiento supuestamente cuantitativo = 718 mg).

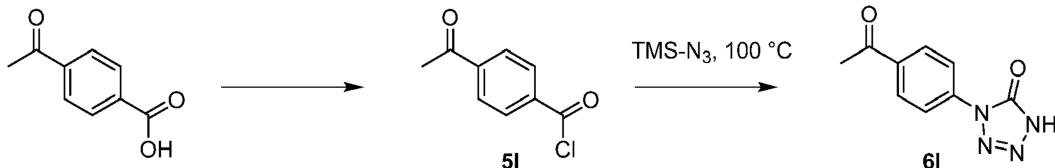
Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 2,4-diclorofenoxyacetilo (718 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un matraz de fondo redondo con condensador de reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Despues de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y una disolución saturada de NaHCO_3 (30 ml). La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaHCO_3 (1 x 30 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO_3 saturado]. Se añadió EtOAc (30 ml) al filtrado y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto en bruto (600 mg) de aprox. un 90 % de pureza. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO Combiflash) usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0 a 9:1) como eluyente para dar producto puro (336 mg, 43 %) como un sólido. También se obtuvo producto menos puro (aprox. 130 mg) de la columna, pero no se purificó adicionalmente.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), -1,4 (s a, 1H)

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75MHz): δ 151,3, 150,6, 129,7, 128,3, 127,2, 124,2, 118,6, 71,2

m/z = 261,30 [M+H] $^+$ y 259,37 [M-H] $^+$ for ^{35}Cl

25 **Preparación de 1-(4-acetilfenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6l****



Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH_2Cl_2 ; 3,0 ml, 6,0 mmol) durante 2-3 min a una suspensión agitada de ácido 4-acetilbenzoico (493 mg, 3,0 mmol) y DMF (1-2 gotas) en CH_2Cl_2 (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dejar el cloruro de ácido **5l**, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación (rendimiento supuestamente cuantitativo = 548 mg).

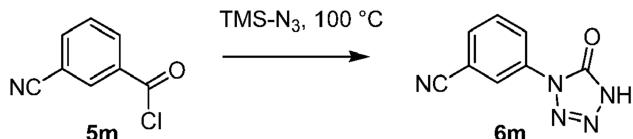
Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 4-acetilbenzoilo (548 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Despues de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y una mezcla 1:1 de NaHCO_3 saturado (75 ml) y H_2O (75 ml). La capa orgánica se extrajo con una mezcla 1:1 de NaHCO_3 saturado (25 ml) y H_2O (25 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO_3 saturado]. La capa acuosa se filtró para retirar las sustancias insolubles sin importancia y después se añadió EtOAc (100 ml) al filtrado. El pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz (si se formaba azidohidrina a partir de la reacción, entonces el tratamiento con ácido puede liberar HCN). Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto en bruto (445 mg) de aprox. un 90-95 % de pureza. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO Combiflash) usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0 a 9:1) como eluyente para dar el producto (360 mg, 59 %) como un sólido.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), -1,0 (s a, 1H)

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75MHz): δ 196,8, 150,1, 137,8, 135,1, 129,7, 118,3, 26,7

m/z = 203,30 [M-H] $^+$

50 HRMS (EI): [M+H] $^+$ calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ m/z 205,0726, encontrado 205,0721

Preparación de 1-(3-cianofenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6m**

Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 3-cianobenzoílo (497 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Despues, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento).

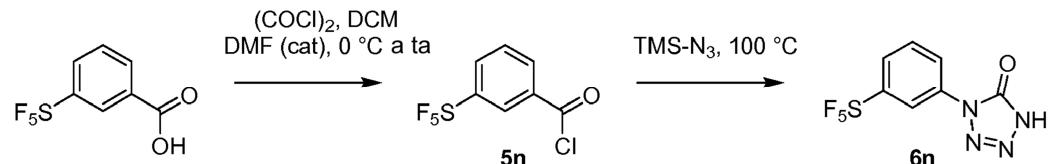
Despues de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (505 mg, 90 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

15 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,26 (m, 1H), 8,16 (ddd, *J* = 8,7, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dt, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,3, 0,6 Hz, 1H), -1,1 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,1, 134,9, 131,1, 131,0, 123,7, 122,1, 117,9, 112,4

m/z = 188,30 [M+H]⁺ y 186,42 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₈H₅N₅O *m/z* 186,0486, encontrado 186,0427

20 Preparación de 1-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6n**

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH₂Cl₂; 0,75 ml, 1,5 mmol) durante 2-3 min a una suspensión agitada de ácido 3-(pentafluorosulfanil)benzoico (248 mg, 1,0 mmol) y DMF (2-3 gotas) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Despues de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, despues se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para dejar el cloruro de ácido **5n**, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación (rendimiento supuestamente cuantitativo = 267 mg).

Nota: se usaron 18 equivalentes de TMS-N₃ para garantizar la cobertura completa del material en un vial con tapón que se afloja por presión.

30 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 3-(pentafluorosulfanil)benzoílo (267 mg, 1,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Despues, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Despues de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (8 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (30 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (187 mg, 65 %) como un sólido.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,40 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 7,80 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), -1,1 (s a, 1H)

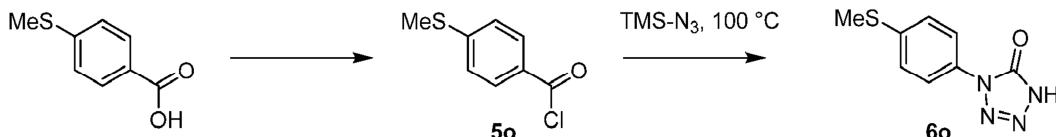
¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆, 272MHz): δ -114,4 (quin., *J* = 145 Hz), -136,2 (d, *J* = 145 Hz)

45 ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 153,0 (quin., *J* = 17,3 Hz), 150,2, 134,7, 130,9, 124,5 (quin., *J* = 4,7 Hz), 123,0, 116,1 (quin., *J* = 5,0 Hz)

m/z = 287,45 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₇H₅F₃N₄OS *m/z* 287,0026, encontrado 287,0059

Preparación de 1-(4-(metiltio)fenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6o**



- 5 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH₂Cl₂; 3,0 ml, 6,0 mmol) durante 2-3 min a una suspensión agitada de ácido 4-(metiltio)benzoico (505 mg, 3,0 mmol) y DMF (1-2 gotas) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dejar el cloruro de ácido **5o**, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación (rendimiento supuestamente cuantitativo = 560 mg).
- 10 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 4-(metiltio)benzoilo (560 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y una mezcla 1:1 de NaHCO₃ saturado (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 30 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (75 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó cuidadosamente a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo en bruto que contenía producto (aprox. 93 % de pureza). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO Combiflash) usando CH₂Cl₂/MeOH (1:0 a 9:1) como eluyente para dar el producto (473 mg, 73 %) como un sólido.
- 15
- 20

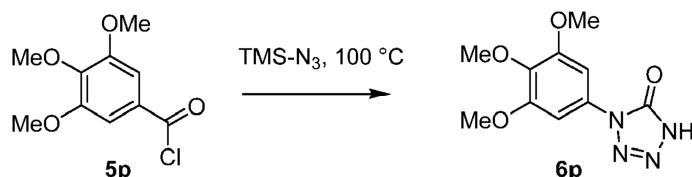
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,78-7,73 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), -1,3 (s a, 1H)

25 ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,2, 137,9, 131,1, 126,6, 120,1, 14,7

m/z = 209,27 [M+H]⁺ y 207,41 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₈H₈N₄OS *m/z* 209,0497, encontrado 209,0482

Preparación de 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6p**



- 30 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (692 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó cuidadosamente a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo en bruto que contenía producto e impureza de ácido carboxílico. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO Combiflash) usando hexanos/EtOAc (1:0 a 0:1) como eluyente para dar el producto (155 mg, 20 %) como un sólido.
- 35
- 40

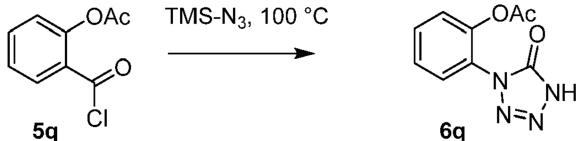
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,14 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,67 (s, 3H)

45 ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 153,3, 150,3, 136,6, 130,1, 97,6, 60,2, 56,1

m/z = 253,34 [M+H]⁺ y 251,39 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₁₂N₄O₄ *m/z* 253,0937, encontrado 253,0933

Preparación de acetato de 2-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)fenilo **6q**



- 5 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y acetato de 2-clorocarbonilfenilo (566 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó cuidadosamente a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo en bruto que contenía producto y otras impurezas. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO CombiFlash) usando hexanos/EtOAc (1:0 a 0:1) como eluyente para dar el producto (367 mg, 56 %) como un sólido.

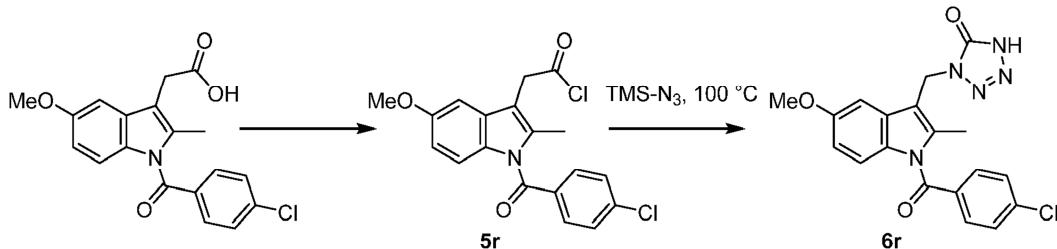
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,66-7,54 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), -1,3 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 168,2, 150,5, 144,4, 130,5, 126,9, 126,7, 125,4, 124,6, 20,6

20 *m/z* = 219,45 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₉H₈N₄O₃ *m/z* 219,0518, encontrado 219,0507

Preparación de 1-((1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)methyl)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6r**



- 25 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH₂Cl₂; 2,3 ml, 4,6 mmol) durante 2-3 min a una suspensión agitada de ácido 2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acético, también conocido como Indometacina (1,07 g, 3,0 mmol) y DMF (1-2 gotas) en CH₂Cl₂ (9 ml) a 0 °C en un vial con tapón que se afloja por presión. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 60 min. La mezcla se concentró al vacío para dejar el cloruro de ácido **5r**, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación, después de secar a alto vacío durante 30 min (rendimiento supuestamente cuantitativo = 1,13 g).

Nota: se usaron 4,8 ml (12 equiv.) de azidotrimetilsilano para dar suficiente volumen de cloruro de ácido para disolverlo.

- 35 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (4,8 ml, 18 mmol) y cloruro de 2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acetilo (1,13 g, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. La temperatura se redujo hasta 90 °C y la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche (nota: se desarrolló presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y después la mezcla se cargó en seco en gel de sílice por evaporación de EtOAc. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO CombiFlash) usando hexanos/EtOAc (1:0 a 0:1) como eluyente para el producto (0,98 g, 82 %) como un sólido.

- 40 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,69-7,60 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), -1,6 (s a, 1H)

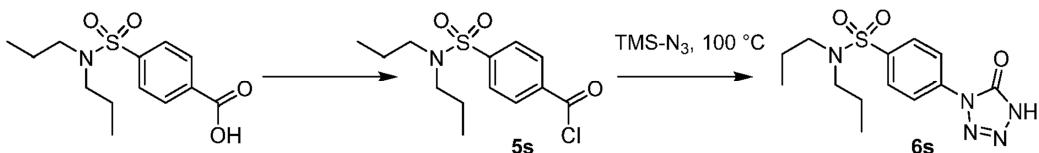
¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 168,0, 155,6, 151,6, 137,9, 137,2, 133,7, 131,3, 130,3, 129,3, 129,1, 114,7, 113,4, 111,6, 101,6, 55,3, 37,1, 13,0

m/z = 398,41 [M+H]⁺ y 396,53 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₆CIN₅O₃ *m/z* 398,1020, encontrado 398,1034

5 HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₁₉H₁₆CIN₅O₃ *m/z* 396,0863, encontrado 396,0823

Preparación de 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-dipropilbencenosulfonamida 6s



10 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH₂Cl₂; 3,0 ml, 6,0 mmol) durante 2-3 min a una suspensión agitada de ácido 4-(*N,N*-dipropilsulfamoil)benzoico (856 mg, 3,0 mmol) y DMF (1-2 gotas) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dejar el cloruro de ácido 5s, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación (rendimiento supuestamente cuantitativo = 911 mg).

15 Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 4-(*N,N*-dipropilsulfamoil)benzoilo (911 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ saturado acuoso (30 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (8 x 30 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (60 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó cuidadosamente a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (665 mg, 68 %) como un sólido.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 8,13-8,08 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,47 (sextuplete ap., *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), -1,1 (s a, 1H)

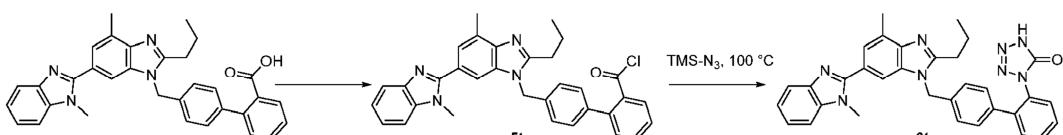
¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,1, 137,8, 137,3, 128,4, 119,0, 49,6, 21,6, 11,0

m/z = 326,35 [M+H]⁺ y 324,43 [M-H]⁺

30 HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₉N₅O₃S *m/z* 326,1287, encontrado 326,1257

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₁₃H₁₉N₅O₃S *m/z* 324,1130, encontrado 324,1116

Preparación de 1-(4'-(1,7-dimetil-2'-propil-1*H*,3*H*-[2,5'-dibenzo[*d*]imidazol]-3'-il)metil-[1,1'-bifenil-2-il]-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6t



35 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH₂Cl₂; 0,75 ml, 1,5 mmol) durante 2-3 min a una suspensión agitada de ácido 4'-(1,7-dimetil-2'-propil-1*H*,3*H*-[2,5'-dibenzo[*d*]imidazol]-3'-il)metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, también conocido como Telmisartán (514 mg, 1,0 mmol) y DMF (3 gotas) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min (se desarrolla una disolución amarilla, después naranja). La mezcla se concentró al vacío, después se añadió CH₂Cl₂ reciente (2 ml) al residuo y la mezcla se concentró al vacío de nuevo para dejar el cloruro de ácido 5t, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación, después de secar a alto vacío durante 15 min (rendimiento supuestamente cuantitativo = 533 mg).

Nota: se usaron 4,8 ml (36 equiv.) de azidotrimetilsilano para dar suficiente volumen para la reacción.

Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (4,8 ml, 36 mmol) y cloruro de 4'-(1,7-dimetil-2'-propil-1*H*,3'*H*-[2,5'-dibenzo[*d*]imidazol]-3'-il)metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonilo (533 mg, 1,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un matraz de fondo redondo con condensador de reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y se añadió MeOH al residuo. La mezcla se cargó en seco en el gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO Combiflash) usando CH₂Cl₂/MeOH (1:0 a 92:8) como eluyente para dar el producto puro (87 mg) y fracciones mezcladas. Las fracciones mezcladas se volvieron a purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO Combiflash) usando CH₂Cl₂/MeOH (1:0 a 92:8) como eluyente para dar el producto (97 mg) como un sólido. Rendimiento total de producto = 184 mg (33 %).
También se obtuvo un subproducto inidentificado de elución más rápida (181 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,73 (s, 1H), 7,64-7,47 (m, 7H), 7,29-7,11 (m, 6H), 5,58 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,75 (sextuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), -1,5 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 156,2, 154,0, 151,3, 142,6, 142,4, 139,2, 136,7, 136,7, 136,6, 134,7, 130,9, 130,7, 130,3, 128,8, 128,6, 128,6, 128,3, 126,8, 123,3, 123,2, 122,1, 121,8, 118,6, 110,4, 109,1, 45,9, 31,7, 28,7, 20,7, 16,4, 13,8

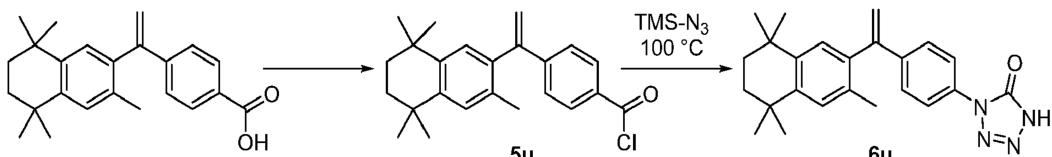
m/z = 555,66 [M+H]⁺ y 553,75 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₀N₈O *m/z* 555,2621, encontrado 555,2585

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₃₃H₃₀N₈O *m/z* 553,2465, encontrado 555,2411

El compuesto 1-(4'-(1,7-dimetil-2'-propil-1*H*,3'*H*-[2,5'-dibenzo[*d*]imidazol]-3'-il)metil-[1,1'-bifenil-2-il]-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6t** se ensayó para actividad antagonista del receptor de angiotensina II de tipo 1 (AT1). Se ensayó la inhibición de la respuesta a angiotensina-II 3 nM para células HEK-293 que expresaban hAT1. Se midió la [Ca]²⁺ intracelular por fluorimetría. El compuesto 1-(4'-(1,7-dimetil-2'-propil-1*H*,3'*H*-[2,5'-dibenzo[*d*]imidazol]-3'-il)metil-[1,1'-bifenil-2-il]-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6t** tenía una Cl₅₀ = 1,7 nM (K_b = 0,14 nM), como se muestra en la figura 1A. Para las comparaciones, Telmisartán tenía una Cl₅₀ = 5,4 nM (K_b = 0,44 nM), como se muestra en la figura 1B.

25 Preparación de 1-(4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)vinil)fenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6u**



Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH₂Cl₂; 0,38 ml, 0,75 mmol) durante 1 min a una suspensión agitada de ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)vinil)benzoico, también conocido como Bexaroteno (175 mg, 0,5 mmol) y DMF (1-2 gotas) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dejar el cloruro de ácido **5u**, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación (rendimiento supuestamente cuantitativo = 184 mg).

Nota: se usó 1,0 ml (15 equiv.) de azidotrimetilsilano para dar suficiente volumen para la reacción.

Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (1,0 ml, 7,5 mmol) y cloruro de 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)vinil)benzoilo (184 mg, 0,5 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un matraz de fondo redondo de 10 ml en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, momento en que el análisis de CL/EM y CCF indicó reacción completada. Después de un periodo de refrigeración, se añadió CH₂Cl₂ y MeOH a la mezcla, que después se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO Combiflash) usando hexanos/EtOAc (1:0 a 0:1) como eluyente para dar el producto (173 mg, 89 %) como un sólido.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,82-7,79 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,63 (s a, 4H), 1,24 (s, 6H), 1,21 (s, 6H), -1,0 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,2, 147,9, 143,7, 141,8, 138,3, 137,9, 133,4, 132,1, 127,9, 127,3, 127,1, 119,5, 115,9, 34,7, 34,6, 33,6, 33,5, 31,7, 31,6, 19,5

m/z = 389,63 [M+H]⁺ y 387,68 [M-H]⁺

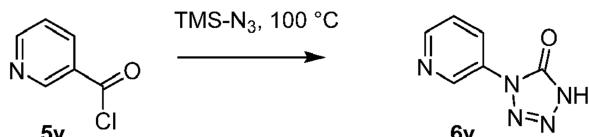
HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈N₄O *m/z* 389,2341, encontrado 389,2344

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈N₄O *m/z* 387,2185, encontrado 387,2211

El compuesto 1-(4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)vinil)fenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6u** se ensayó para actividad agonista contra el receptor alfa de retinoide X (RXR α). Los ensayos de actividad indicaron que el compuesto 1-(4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)vinil)fenil)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6u** tenía una CE_{50} de hRXR α = 64 nM. Para las comparaciones, Bexaroteno tenía una CE_{50} de hRXR α < 10 nM, y fluoroBexaroteno tenía una CE_{50} de hRXR α = 9 nM.

5

Preparación de 1-(piridin-3-il)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6v**



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de nicotinoilo (425 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Una vez acidificada, la capa acuosa se reajustó a pH 6-7 usando NaHCO₃ saturado. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (330 mg, 65%) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

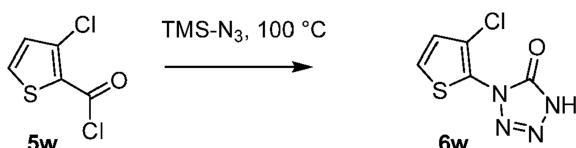
1^H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 9,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,22 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,4, 4,8, Hz, 1H), -1,1 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,4, 148,5, 140,7, 131,1, 127,1, 12,2

m/z = 162,20 [M-H]⁺

25 HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₆H₅N₅O *m/z* 164,0572, encontrado 164,0542

Preparación de 1-(3-clorotiofen-2-il)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6w**



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 3-clorotiofeno-2-carbonilo (543 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir una mezcla del producto deseado y ácido 3-clorotiofeno-2-carboxílico. Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO CombiFlash) usando hexanos/EtOAc (1:0 a 0:1) como eluyente para dar el producto (185 mg, 30 %) como un sólido [también se obtuvo de la columna ácido 3-clorotiofeno-2-carboxílico (20 mg)].

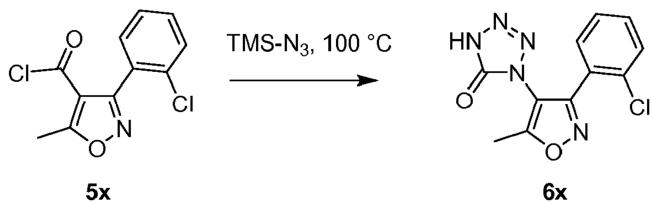
1^H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), -1,1 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 150,5, 128,0, 126,6, 125,8, 123,6

m/z = 203,26 [M+H]⁺ y 201,37 [M-H]⁺

45 HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₅H₃CIN₄OS *m/z* 200,9638, encontrado 200,9674

Preparación de 1-(3-(2-clorofenil)5-metilisoxazol-4-il)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona **6x**



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonilo (768 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (713 mg, 86 %) como un sólido. Una muestra se recristalizó en EtOAc.

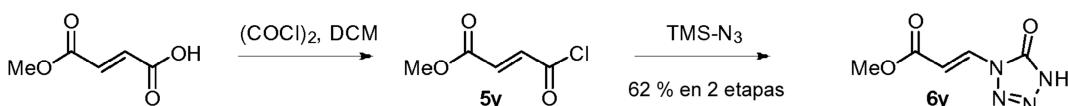
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7.58-7.44 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), -1.2 (s a, 1H)

15 ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 167.4, 157.9, 150.8, 132.7, 132.1, 130.3, 128.2, 126.2, 115.5, 111.6

m/z = 278,36 [M+H]⁺ y 276,51 [M-H]⁺

HRMS (EI): $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_8ClN_5O_2$ *m/z* 278,0445, encontrado 278,0450

Preparación de (e)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo 6y



20 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en CH_2Cl_2 ; 15,2 ml, 30,3 mmol) durante 2-3 min a una suspensión agitada de fumarato de monometilo (2,63 g, 20,2 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Despues de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, despues se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h (se desarrolló una disolución amarilla). Se retiró una pequeña alícuota y se inactivó con MeOH, la CCF indicó que no había ácido restante. La mezcla se concentró al vacío y se añadió 25 CH_2Cl_2 (50 ml) al residuo y la mezcla se concentró al vacío una vez más para dejar el cloruro de ácido **5w**, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona a continuación (rendimiento supuestamente cuantitativo = 3,0 g).

30 Se añadió azidotrimetilsilano (16,1 ml, 121,2 mmol) en una porción al cloruro de ácido desde el procedimiento anterior (3,0 g, 20,2 mmol) a temperatura ambiente (se preció desarrollo de gas). La mezcla se puso en atmósfera de nitrógeno y se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque), después se agitó a 100 °C durante 90 min. Despues de enfriar hasta temperatura ambiente, el exceso de disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto. Se añadieron EtOAc (150 ml) y NaHCO₃ saturado (150 ml) al residuo. Se pareció un sólido, de modo que se filtró la mezcla. La torta de filtro se disolvió en H₂O (350 ml) y después se combinó con la capa de NaHCO₃ saturado del filtrado. Se añadió EtOAc (150 ml) al sistema acuoso combinado descrito anteriormente, y la mezcla se acidificó hasta aprox. pH 3 con HCl 1 N. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto (2,6 g; aprox. 90 % de pureza de producto deseado). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (1:0 a 9:1) como eluyente para dar el producto (2,14 g, 62 % en 2 etapas) como un sólido.

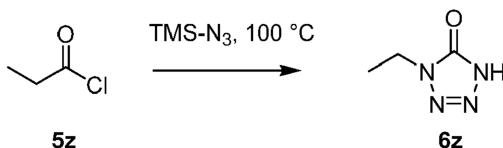
40 ^1H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 7,73 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), -1,0 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 165,7, 149,8, 132,3, 106,3, 51,9

m/z = 169,34 [M-H]⁺

HRMS (EI): $[M+H]^+$ calculado para $C_5H_6N_4O_3$ m/z 171,0518, encontrado 171,0522

Preparación de 1-etil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona 6z



Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de propionilo (278 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente hasta 100 °C (temperatura del bloque) en un vial cerrado herméticamente con tapón que se afloja por presión. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche (nota: se desarrollaba presión durante el calentamiento). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml) [nota: la capa orgánica se evaluó por CCF para averiguar si el producto de tetrazolona se retiraba completamente. Si aún había tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usaban extracciones adicionales con NaHCO₃ saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO₃, y el pH se ajustó a < 3 usando HCl 6 N con agitación eficaz. Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (49 mg, 14 %) como un sólido.

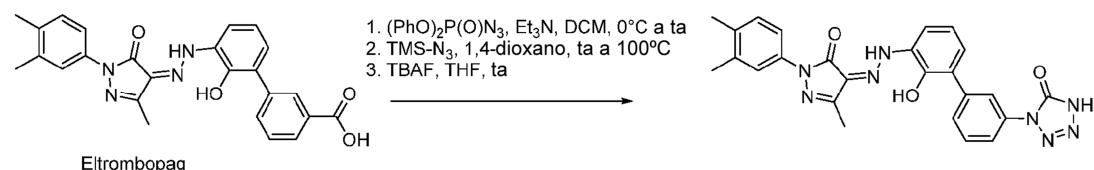
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 3,86 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), -1,7 (s a, 1H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 151,6, 38,7, 13,7

Ejemplo 2:

Se realizaron reacciones para formar derivados de tetrazolona de agentes activos que tiene un grupo carboxilo, donde un grupo tetrazolona sirvió como bioisóstero del grupo carboxilo.

Preparación de (Z)-1-(3'-(2-(1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-4H-pirazol-4-iliedeno)hidrazinil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona



Se añadió difenil fosforil azida (196 μl , 0,9 mmol) a una disolución agitada de Eltrombopag (365 mg, 0,83 mmol) y Et₃N (140 μl , 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 min, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron alícuotas adicionales de difenil fosforil azida (196 μl , 0,9 mmol) y Et₃N (140 μl , 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron H₂O (15 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y las capas acuosa y orgánica se repartieron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dejar un sólido en bruto.

El sólido se suspendió en azidotrimetilsilano (10 ml), se puso en una atmósfera de nitrógeno y después se calentó lentamente desde temperatura ambiente hasta 100 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 min. Como la mezcla aún era una suspensión, se retiró del calor y se dejó enfriar. Se añadió 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se devolvió al bloque térmico y se formó una disolución. La mezcla se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío [nota: en esta fase, la CL/EM indicó que el fenol se había protegido como éter de TMS]. La mezcla se suspendió en THF (10 ml) y se añadió una disolución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/(MeOH/AcOH) como eluyente. Mientras se recogían las fracciones, había precipitado algo de producto sólido en algunas fracciones. Las fracciones principales se filtraron y la torta de filtro se lavó con MeOH para producir el producto deseado (155 mg, 40 %) como un sólido.

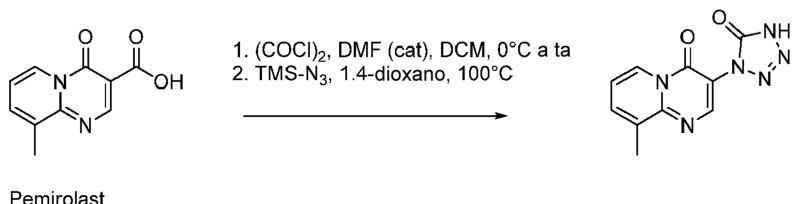
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 13,72 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 5H), 7,19-7,10 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), -1,18 (s a, 1H)

m/z = 483,22 [M+H]⁺ y 481,26 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₂N₈O₃ *m/z* 483,1868, encontrado 481,1893

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₂₅H₂₂N₈O₃ *m/z* 481,1741, encontrado 481,1737

Preparación de 9-metil-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4H-pirido[1,2-a] pirimidin-4-ona



Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en CH_2Cl_2 ; 1,0 ml, 2,0 mmol) a una suspensión agitada de Pemirolast (204 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se retiró una muestra analítica y se inactivó con MeOH. El análisis de la muestra por CL/EM indicó reacción completa. La mezcla se concentró al vacío para dejar un residuo en bruto.

El residuo se suspendió en 1,4-dioxano (5 ml) y azidotrimetilsilano (5 ml) y se puso en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla entonces se calentó lentamente desde temperatura ambiente hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió, y se cargó en seco en gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0 a 9:1) como eluyente dio el producto deseado (41 mg, 18 %) como un sólido [nota: no se aislaron fracciones mezcladas que contuvieran producto].

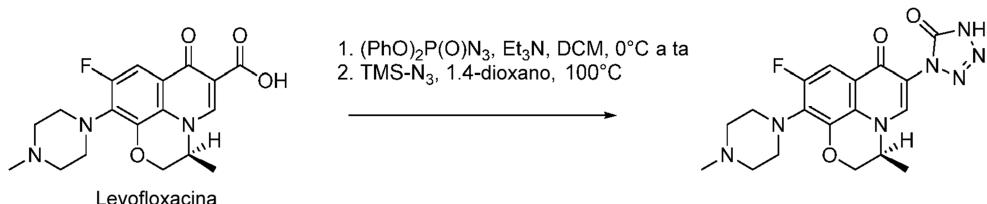
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 8,94 (dd, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,45 (app. t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), -1,32 (s a, 1H)

$m/z = 245,10$ [M+H] $^+$ y 243,18 [M-H] $^+$

HRMS (EI): [M+H] $^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 245,0776, encontrado 245,0787

HRMS (EI): [M-H] $^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 243,0634, encontrado 243,0630

Preparación de (S)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-7-ona



Se añadió difenil fosforil azida (323 μl , 1,5 mmol) a una disolución agitada de Levofloxacina (361 mg, 1,0 mmol) y Et_3N (280 μl , 2,0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se añadieron alícuotas adicionales de difenil fosforil azida (323 μl , 1,0 mmol) y Et_3N (280 μl , 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron H_2O (20 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml) y las capas acuosa y orgánica se repartieron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto.

El residuo se suspendió en azidotrimetilsilano (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml), después se puso en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente desde temperatura ambiente hasta 100 °C y después se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/(\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}; 7:1)$ [1:0 a 7:3] como eluyente para dar el producto como un sólido.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 8,51 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,47 (dd, $J = 11,4, 1,5$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,4, 2,1$ Hz, 1H), 3,25 (s a, 8H), 2,24 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H)

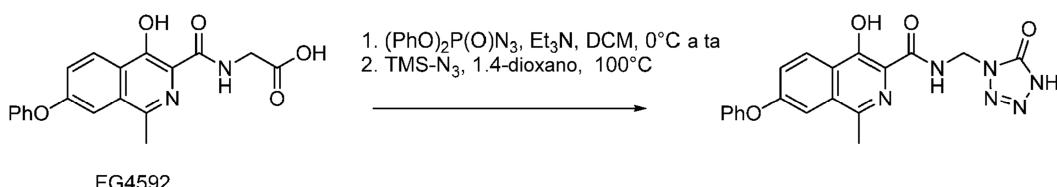
^{19}F RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 282MHz): δ -122,9 (d, $J = 12,3$ Hz)

$m/z = 402,91$ [M+H] $^+$

HRMS (EI): [M+H] $^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 402,1701, encontrado 402,1690

HRMS (EI): [M-H] $^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 400,1527, encontrado 400,1534

Preparación de 4-hidroxi-1-metil-N-((5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)metil)-7-fenoxyisoquinolina-3-carboxamida



5 Se añadió difenil fosforil azida (216 μl , 1,0 mmol) a una disolución agitada de FG4592 (177 mg, 0,5 mmol) y Et_3N (210 μl , 1,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron H_2O (20 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml) y las capas acuosa y orgánica se repartieron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto.

10 El residuo se suspendió en azidotrimetilsilano (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml), después se puso en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente desde temperatura ambiente hasta 100°C y después se agitó a 100°C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto (85 mg, 43 %) como un sólido.

15 ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 300MHz): δ 13,19 (s, 1H), 9,20 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,68 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,24 (tt, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H)

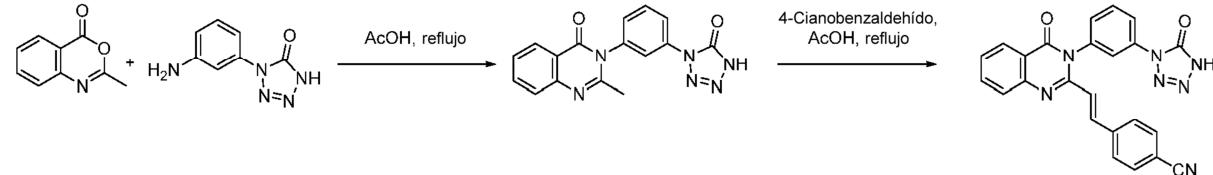
15 ^{13}C RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 75MHz): δ 169,8, 157,9, 156,1, 155,5, 153,1, 147,0, 131,5, 130,4, 125,3, 124,6, 123,4, 122,5, 119,5, 119,2, 112,1, 45,2, 21,4

$m/z = 393,17 [\text{M}+\text{H}]^+$ & $391,20 [\text{M}-\text{H}]^+$

HRMS (EI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$ m/z 393,1311, encontrado 393,1327

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$ m/z 391,1529, encontrado 391,1155

20 **Preparación de (E)-4-(2-(4-oxo-3-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)vinil)benzonitrilo**



Preparación de 1-(3-aminofenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona:

25 Una mezcla de 1-(3-nitrofenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (130 mg, 0,63 mmol) y paladio sobre carbón (Aldrich Cat. n.º 330108; 13 mg) en MeOH (10 ml) se hidrogenó a 20 psi durante 3 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con MeOH (x 3). El filtrado se concentró al vacío para dejar el producto, que se usó directamente en la siguiente etapa (rendimiento supuestamente cuantitativo = 111 mg).

TR = 1,43 min; $m/z = 178,11 [\text{M}+\text{H}]^+$ & $176,16 [\text{M}-\text{H}]^+$

Preparación de 2-metil-3-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona:

30 Una mezcla de 2-metil-4H-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-ona (101 mg, 0,63 mmol) y 1-(3-aminofenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (111 mg, 0,63 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. El análisis indicó la formación de producto. La mezcla se dejó enfriar y se cargó en seco en gel de sílice. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH (1:0 a 9:1) como eluyente para dar el producto (32 mg, 16 % aprox. 94 % de pureza por CL/EM). El producto se usó directamente en la siguiente etapa.

35 TR = 3,88 min; $m/z = 321,15 [\text{M}+\text{H}]^+$ & $319,23 [\text{M}-\text{H}]^+$

Preparación de (E)-4-(2-(4-oxo-3-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)vinil)benzonitrilo:

40 Una mezcla de 2-metil-3-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (32 mg, 0,1 mmol) y 4-cianobenzaldehído (16 mg, 0,12 mmol) en AcOH (5 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 3 días (controlada continuamente por CL/EM, que indicó formación de producto después de 3 h). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (1:0 a 95:5) como eluyente para dar un sólido (11 mg; producto deseado de aprox. un 70 % pureza). El sólido se volvió a purificar por cromatografía en capa fina preparativa usando CH₂Cl₂/MeOH (9:1) como eluyente para dar el producto (6 mg, 14 %) como un sólido.

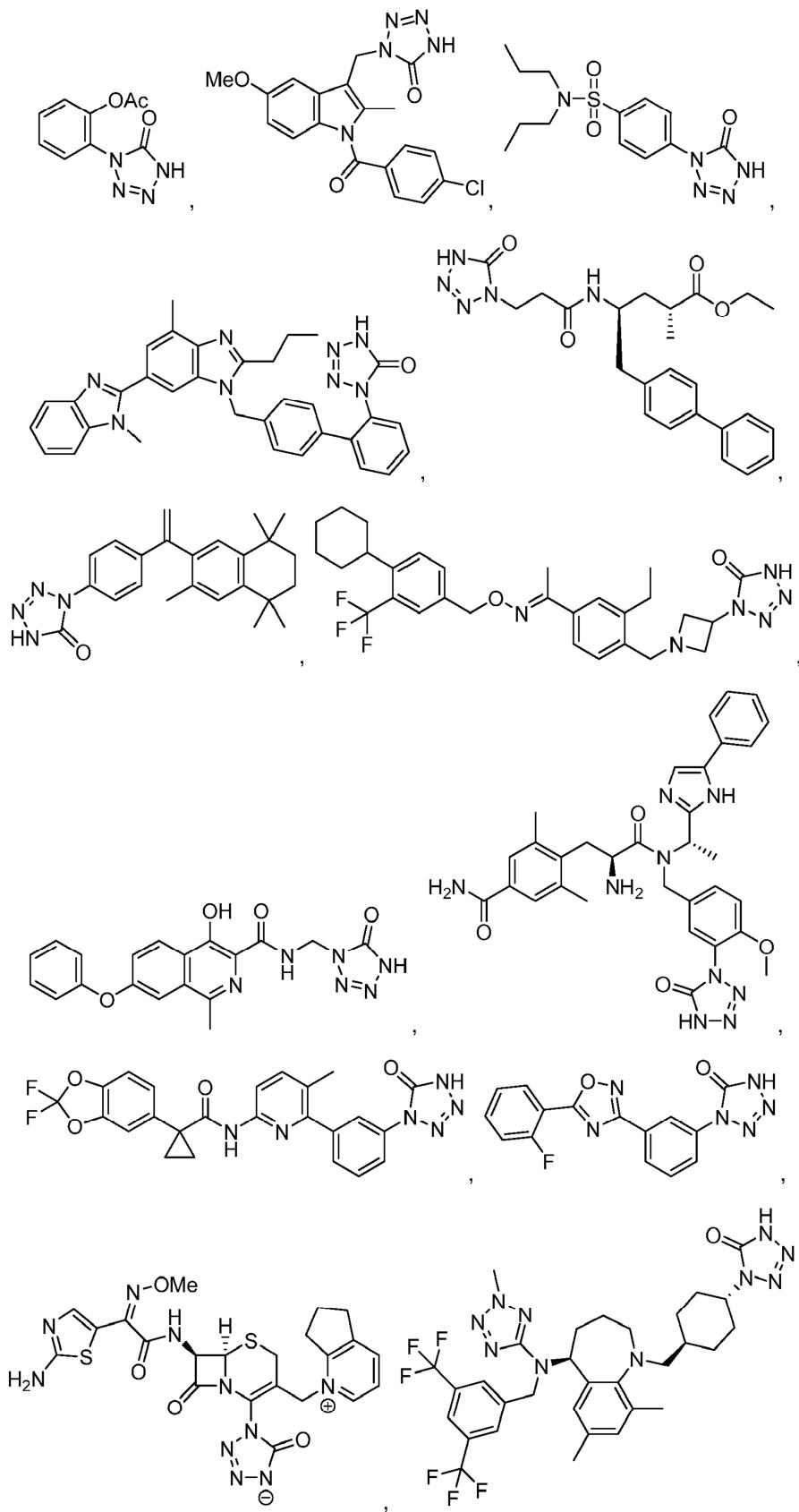
TR = 5,95 min; *m/z* = 434,19 [M+H]⁺ & 432,23 [M-H]⁺

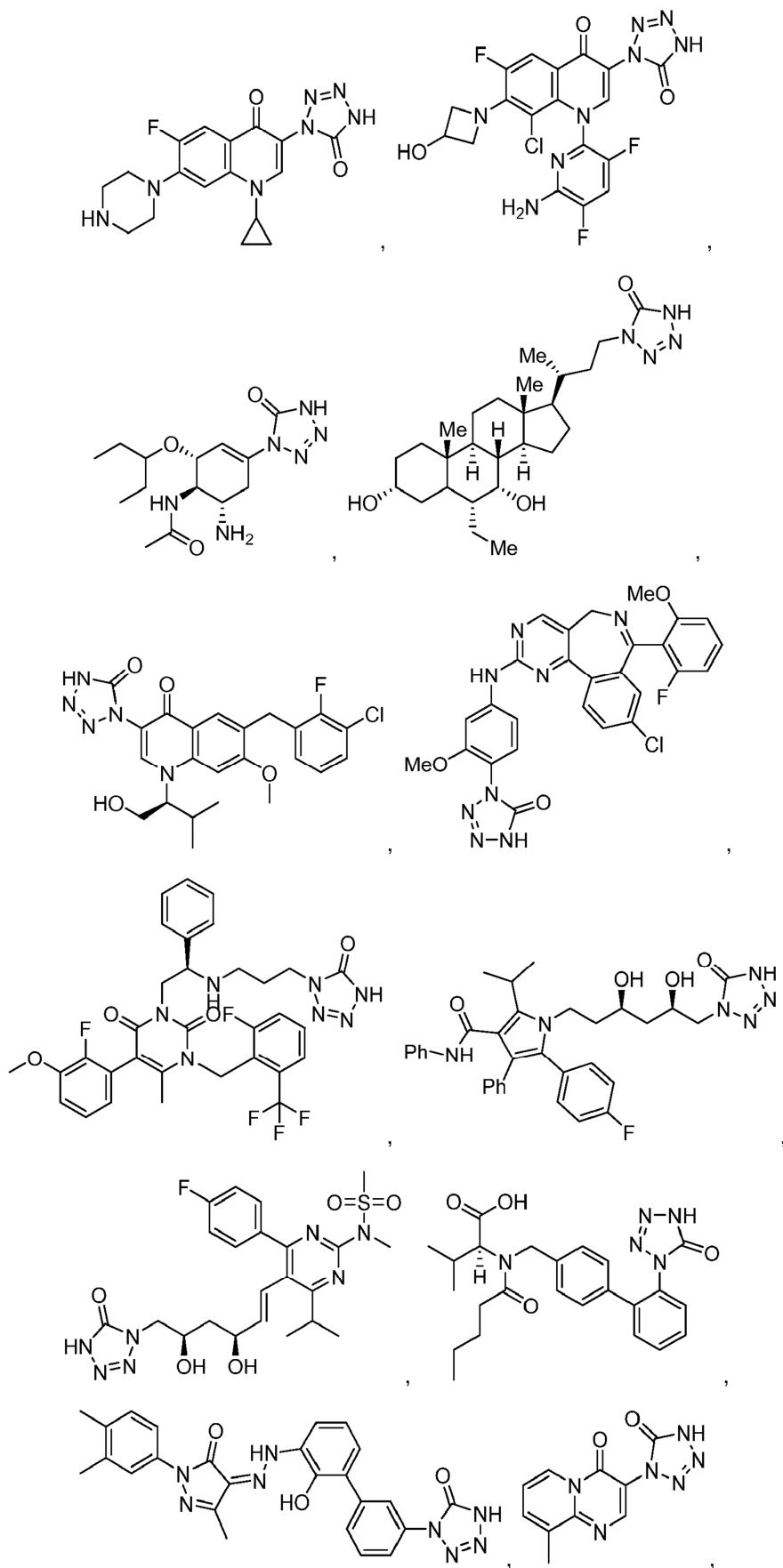
5 ¹H RMN (CD₃OD; 300MHz): δ 8,15-8,09 (m, 2H), 8,01 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,24 (ddd, *J* = 7,8, 2,7, 0,9 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H)

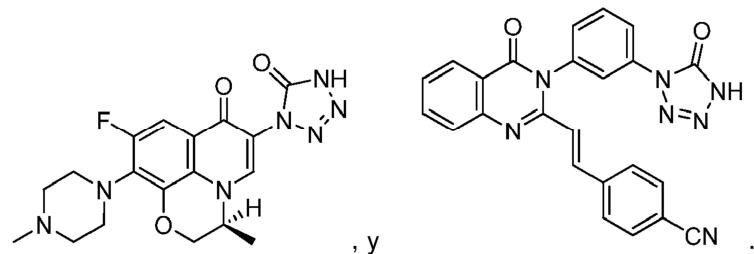
10 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los expertos en la materia deben entender que pueden hacerse diversos cambios. Además, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, proceso, etapa o etapas de proceso particulares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:







2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además un segundo agente activo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto.

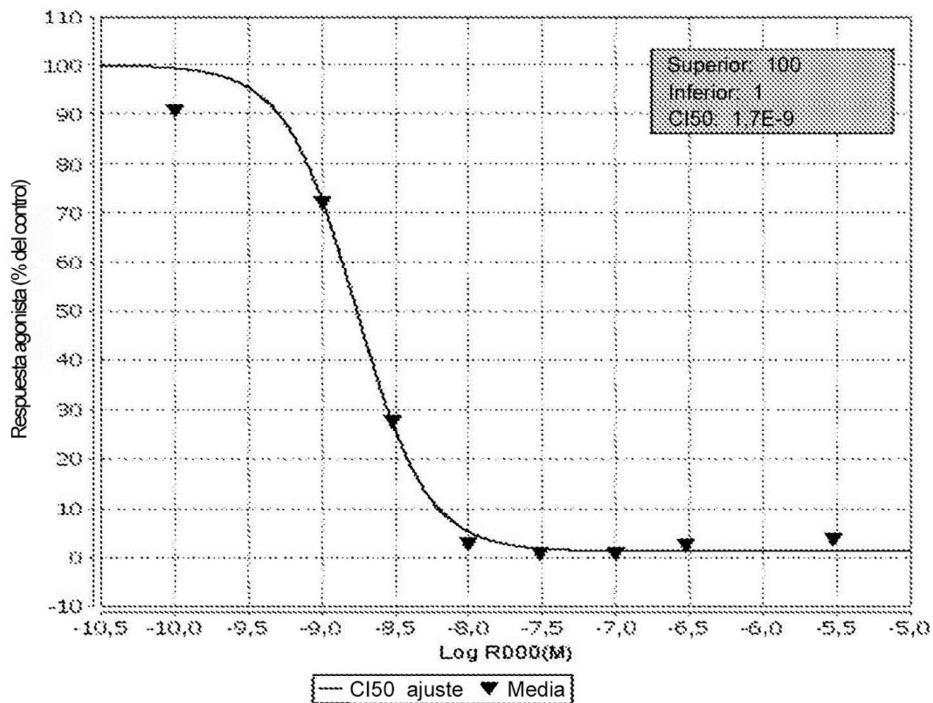


FIG. 1A

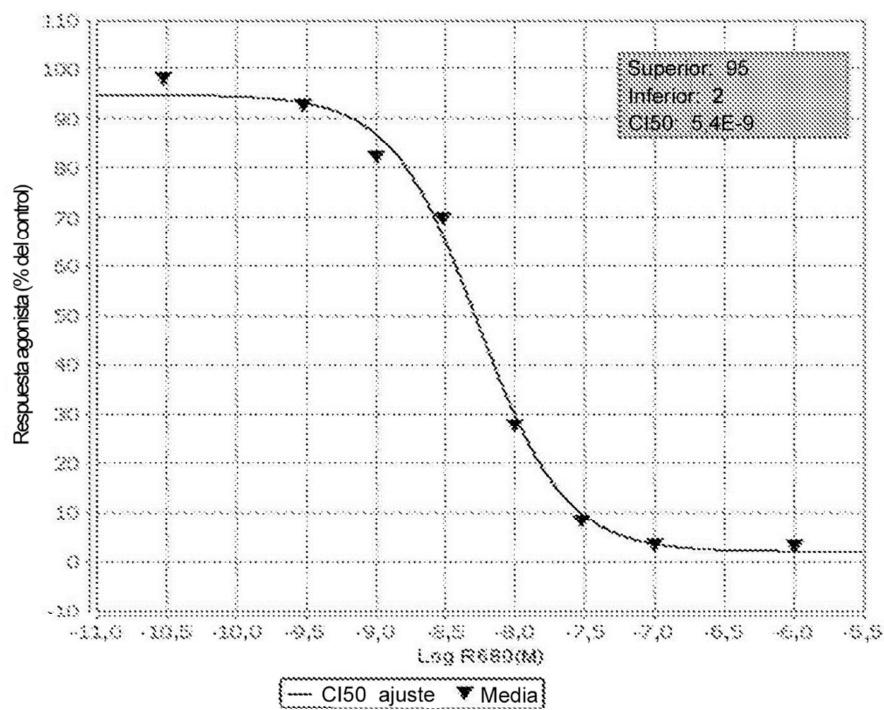


FIG. 1B