

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 433**

51 Int. Cl.:

**C07D 257/04** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2015 PCT/US2015/043279**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16022434**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2015 E 15759570 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3177599**

54 Título: **Análogos de fumarato y sus usos en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria**

30 Prioridad:

**04.08.2014 US 201462033023 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.07.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUNCTON, MATTHEW;  
BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR;  
YU, JIAXIN;  
DARWISH, IHAB y  
SINGH, RAJINDER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 775 433 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

Análogos de fumarato y sus usos en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria

## Introducción

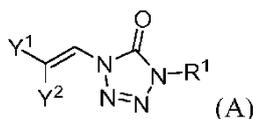
5 El ácido fumárico es un producto intermedio del ciclo del ácido cítrico. El ácido fumárico es una fuente de energía intracelular en forma de trifosfato de adenosina (ATP), y se genera por oxidación de adenilsuccinato por la enzima succinato deshidrogenasa, que después se convierte en maleato por la enzima fumarasa. Los ésteres del ácido fumárico (FAE), tales como fumarato de dimetilo (DMF) se han usado en el tratamiento de la psoriasis y esclerosis múltiple. Después de la ingesta oral, el DMF se hidroliza rápidamente por las estererasas en su metabolito fumarato de monometilo (MMF).

10 La esclerosis múltiple (EM), también conocida como esclerosis diseminada o encefalomiелitis diseminada, es una enfermedad inflamatoria en que los revestimientos aislantes de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal están dañados. Este daño altera la capacidad de partes del sistema nervioso de comunicarse. Las tres características principales de la EM son la formación de lesiones en el sistema nervioso central (también llamadas placas), inflamación y la destrucción de las vainas de mielina de las neuronas. La EM puede estar causada por destrucción de las vainas de mielina de las neuronas por el sistema inmunitario o una insuficiencia en las células productoras de mielina.

15 La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel recidivante/remitente mediada por el sistema inmunitario caracterizada por máculas rojas escamosas, pápulas y placas. Hay cinco tipos principales de psoriasis: en placas, en gotas, inversa, pustular y eritrodérmica. La psoriasis en placas es la forma más común y los síntomas típicos son máculas rojas y blancas escamosas en la capa superior de la piel. Se cree que la causa de la psoriasis es porque el sistema inmunitario confunde las células normales de la piel con un patógeno, y secreta señales químicas inflamatorias (citocinas) que provocan la sobreproducción de nuevas células de la piel.

## Compendio de la invención

25 Un primer aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (A):



en el que:

o bien: Y<sup>1</sup> es X<sup>a</sup> e Y<sup>2</sup> es hidrógeno,

o: Y<sup>2</sup> es X<sup>a</sup> e Y<sup>1</sup> es hidrógeno;

30 en el que:

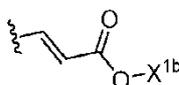
X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo y heteroarilo; o

X<sup>a</sup> se selecciona de heterociclilo o heteroarilo, y está sustituido con X<sup>1</sup>, en el que X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (A); o

35 R<sup>1</sup> es alquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, amino, acilo, aminoacilo, acilamino, tioalcoxi, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

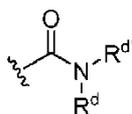
R<sup>1</sup> es:



40 en el que:

X<sup>1b</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo; o

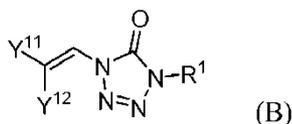
R<sup>1</sup> tiene la fórmula:



en el que:

$R^d$  y  $R^{d'}$  se seleccionan independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ ;

o un compuesto de fórmula (B):



5

en el que:

o bien:  $Y^{11}$  es  $-C(=O)-O-X^1$  e  $Y^{12}$  es hidrógeno,

o:  $Y^{12}$  es  $-C(=O)-O-X^1$  e  $Y^{11}$  es hidrógeno;

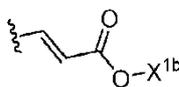
en el que:

10  $X^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o un progrupo;

$R^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y  $-R^{15}$ , en el que  $R^{15}$  comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (B); o

15  $R^1$  es alquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, amino, acilo, aminoacilo, acilamino, tioalcoxi, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

$R^1$  es:



en el que:

$X^{1b}$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  y un progrupo;

20 y en el que:

el grupo conector es  $-(CH_2)_n-Z_y-(CH_2)_m-$ , en el que:

n es un número entero de 1 a 6;

m es 0 o un número entero de 1 a 6;

y es 0 o 1; y

25 Z es O, NH,  $-O-P(O)(OH)-O-$ , S, S(O),  $SO_2$  u  $-O-S(O)_2-O-$ ;

y en el que:

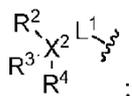
cada progrupo es:

un grupo funcional hidroxilo encubierto como un sulfonato, éster o carbonato;

un grupo funcional amino encubierto como una amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo; o

30 un grupo carboxilo encubierto como un éster, éster silílico, tioéster, amida o hidrazida;

y adicionalmente  $X^1$  puede ser un progrupo de fórmula:



en el que:

L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

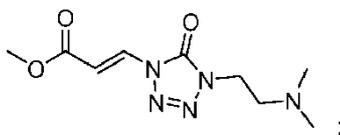
X<sup>2</sup> es opcional y se selecciona de O, N y S;

- 5 R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es cada uno independientemente opcional y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

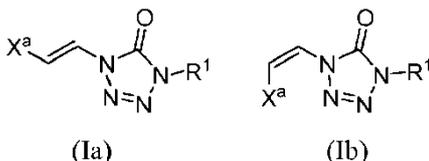
R<sup>2</sup> junto con X<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> forman un heterociclilo o heteroarilo;

- 10 o un compuesto de la siguiente fórmula:



o una de sus sales o estereoisómeros.

En una realización, el compuesto es de fórmula (Ia) o (Ib):

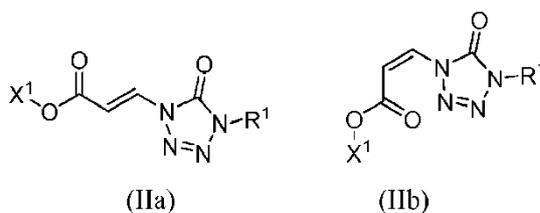


- 15 en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib);

o una de sus sales o estereoisómeros.

En una realización, X<sup>a</sup> es heterociclilo o heteroarilo, y está sustituido con X<sup>1</sup>, en el que X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo.

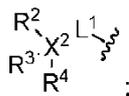
En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):



- 20 en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb); o una de sus sales o estereoisómeros.

En una realización, X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización, X<sup>1</sup> es un grupo de fórmula:



- 25 en el que:

L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

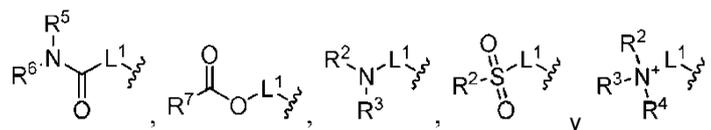
X<sup>2</sup> es opcional y se selecciona de O, N y S;

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es cada uno independientemente opcional y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

5 R<sup>2</sup> junto con X<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> forman un heterociclilo o heteroarilo.

En una realización, X<sup>1</sup> se selecciona de:



en el que:

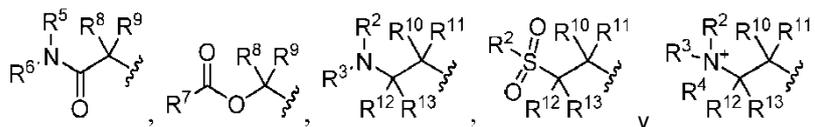
10 L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo; y

15 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -OR<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

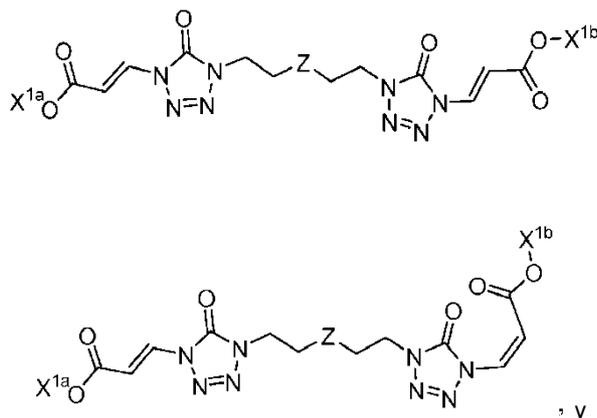
En una realización, X<sup>1</sup> se selecciona de:

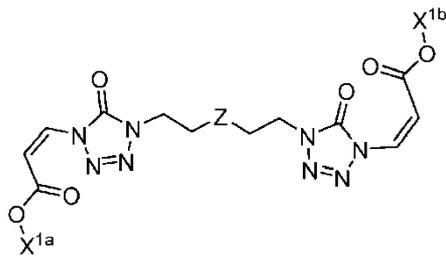


en el que:

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo.

20 En una realización, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas:



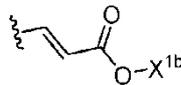


en el que:

X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo; y

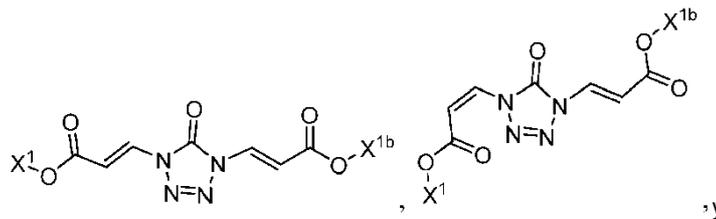
Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-.

5 En una realización, R<sup>1</sup> es:

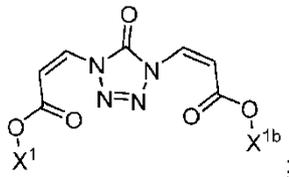


en el que X<sup>1b</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo.

En una realización, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas:

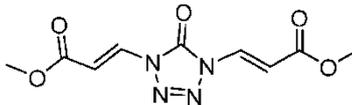


10



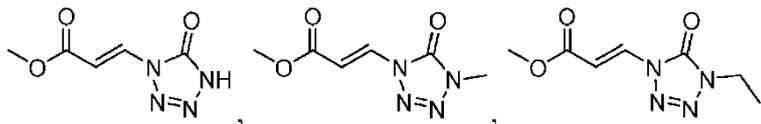
en el que X<sup>1</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo.

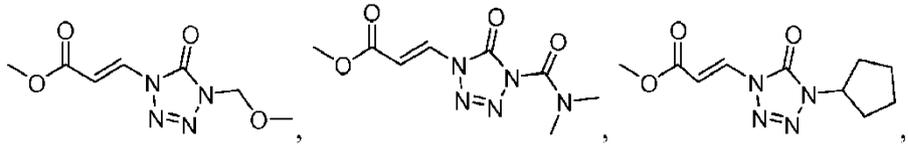
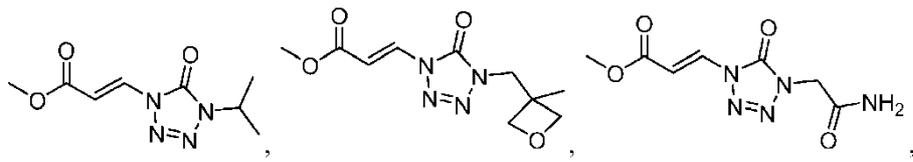
En una realización, el compuesto tiene la estructura:



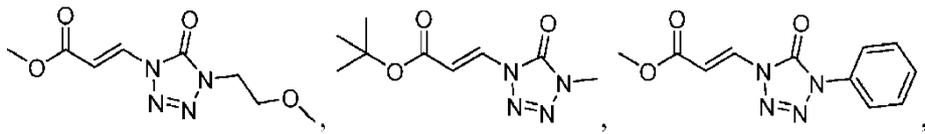
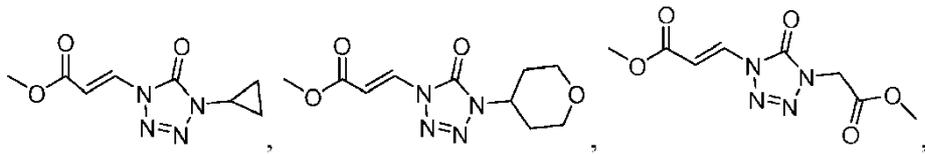
15

En una realización, el compuesto se selecciona de:

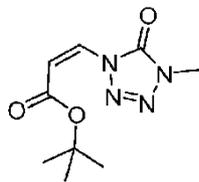
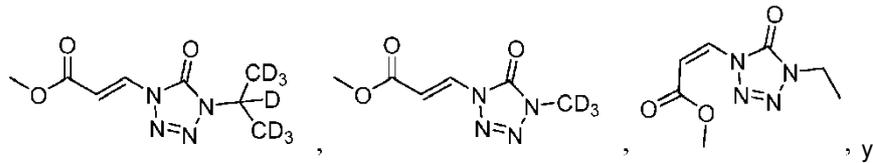
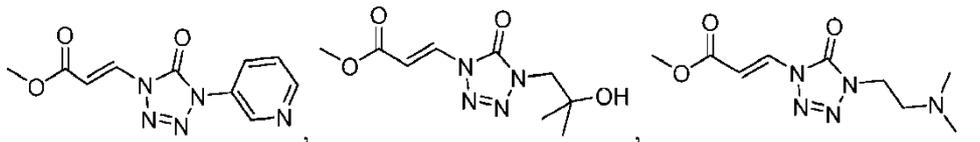




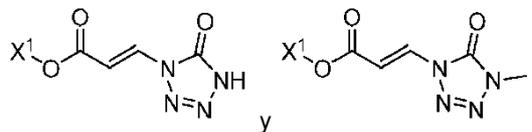
5



10



15 En una realización, el compuesto se selecciona de:



en el que X<sup>1</sup> es un progrupo.

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

Un segundo aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto;

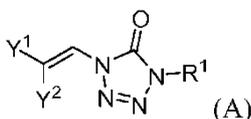
- 5 preferiblemente en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria;

preferiblemente en el que la enfermedad o trastorno es psoriasis o esclerosis múltiple.

Descripción

- 10 La presente divulgación se refiere a compuestos que encuentran uso para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y trastornos autoinmunitarios e inflamatorios. Realizaciones de la presente divulgación también se refieren a composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procesos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

- 15 Se proporcionan realizaciones de los compuestos a lo largo de toda la divulgación. Por ejemplo, dichos compuestos se representan por la siguiente fórmula (A):



en los que o bien:

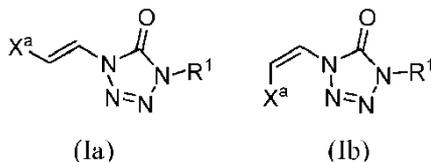
Y<sup>1</sup> es X<sup>a</sup> e Y<sup>2</sup> es hidrógeno, o Y<sup>2</sup> es X<sup>a</sup> e Y<sup>1</sup> es hidrógeno;

- 20 en los que X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (A);

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 25 En algunas realizaciones de fórmula (A), los compuestos se representan por la fórmula (Ia) o (Ib):



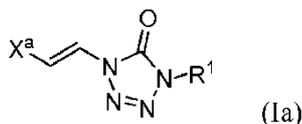
en los que

X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

- 30 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib);

o una de sus sales o estereoisómeros.

En algunas realizaciones, dichos compuestos se representan por la siguiente fórmula (Ia):



- 35

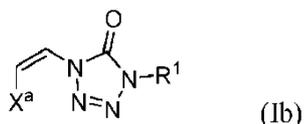
en los que

X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia);

o una de sus sales o estereoisómeros.

En algunas realizaciones, dichos compuestos se representan por la fórmula (Ib):



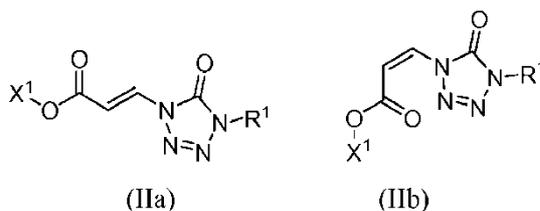
en los que

10 X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ib);

15 o una de sus sales o estereoisómeros.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):



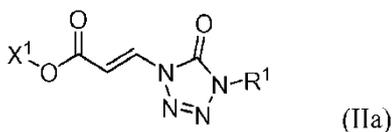
en el que

20 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb); y

X<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

o una de sus sales o estereoisómeros.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa):



25 en el que

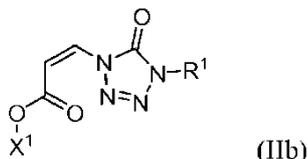
R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, donde R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa); y

30 X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

o una de sus sales o estereoisómeros.

En algunas realizaciones, el compuesto es un dímero, donde R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). En algunas realizaciones, el compuesto es un dímero, donde R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb).

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIb):



en el que

- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, donde R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIb); y

X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 10 Realizaciones de la presente divulgación también incluyen una composición farmacéutica que incluye un compuesto como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 En la presente memoria también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, mediante administración de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto como se describe en la presente memoria suficiente para tratar la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es psoriasis o esclerosis múltiple.

Descripción detallada

- 20 La presente divulgación se refiere a compuestos que encuentran uso para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y trastornos autoinmunitarios e inflamatorios. Realizaciones de la presente divulgación también se refieren a composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procesos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

- 25 Antes de describir adicionalmente la presente invención, debe entenderse que esta invención no está limitada a realizaciones particulares descritas, ya que estas pueden variar, por supuesto.

- 30 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".

- 35 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. El límite superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también está incluidos dentro de la divulgación, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen intervalos que excluyen alguno o los dos límites incluidos en la divulgación.

- 40 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.

- 45 Salvo que se definan 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. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria se citan para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con las publicaciones que se citan.

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.

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.

"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<sub>3</sub>-), etilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), n-propilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), n-butilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isobutilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-), sec-butilo ((CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)CH-), t-butilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), n-pentilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y neopentilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-).

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 (excepto el átomo de carbono C<sub>1</sub>) se ha remplazado opcionalmente con un heteroátomo tal como -O-, -N-, -S-, -S(O)<sub>n</sub>- (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, cicloalqueno, cicloalqueno 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, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que R' y R" pueden ser iguales o diferentes y se eligen de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

"Alquilenos" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos divalentes que tienen preferiblemente 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-, -NR<sup>10</sup>-, -NR<sup>10</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>10</sup>- y similares. Este término incluye, a modo de ejemplo, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), n-propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), iso-propileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-), (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-), (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.

"Alquilenos sustituidos" se refiere a un grupo alquilenos 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 grupo alquilenos, como se define en la presente memoria.

El término "alquilaminoalquilo", "alquilaminoalqueno" y "alquilaminoalquino" se refiere a los grupos R'NHR"- donde R' es grupo alquilo como se define en la presente memoria y R" es grupo alquilenos, alquilenos o alquinilos como se define en la presente memoria.

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

"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 alqueno-O-, cicloalquil-O-, cicloalqueno-O- y alquil-O-, donde alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno y alquinilo son como se definen en la presente memoria.

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquil-O- sustituido, alqueno-O- sustituido, cicloalquil-O- sustituido, cicloalqueno-O- sustituido y alquil-O- sustituido donde alquilo sustituido, alqueno sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

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

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.

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

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

10 "Alqueno" 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.

15 La expresión "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno 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, cicloalqueno, cicloalqueno 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, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

"Alquino" 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 alquino incluyen acetileno (-C≡CH) y propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH).

25 La expresión "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino 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, cicloalqueno, cicloalqueno 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, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

"Alquinoxio" se refiere al grupo -O-alquino, en el que alquino es como se define en la presente memoria. Alquinoxio incluye, a modo de ejemplo, etinoxio, propinoxio y similares.

35 "Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alqueno-C(O)-, alqueno sustituido-C(O)-, alquinoxio-C(O)-, alquinoxio sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, cicloalquinoxio-C(O)-, cicloalquinoxio sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterociclil-C(O)- y heterociclil sustituido-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria. Por ejemplo, acilo incluye el grupo "acetilo" CH<sub>3</sub>C(O)-

40 "Acilamino" se refiere a los grupos -NR<sup>20</sup>C(O)alquilo, -NR<sup>20</sup>C(O)alquilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalquilo, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalquilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalqueno, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalqueno sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)alqueno, -NR<sup>20</sup>C(O)alqueno sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)alquinoxio, -NR<sup>20</sup>C(O)alquinoxio sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)arilo, -NR<sup>20</sup>C(O)arilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)heteroarilo, -NR<sup>20</sup>C(O)heteroarilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)heterociclilo y -NR<sup>20</sup>C(O)heterociclilo sustituido, en los que R<sup>20</sup> es hidrógeno o alquilo y en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinoxio, alquinoxio sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

50 "Aminocarbonilo" o el término "aminoacilo" se refiere al grupo -C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en el que R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinoxio, alquinoxio sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido y donde R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> 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, alqueno, alqueno sustituido, alquinoxio, alquinoxio sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo  $-NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ , 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 heterociclilo.

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

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

10 "Aminosulfonilo" se refiere al grupo  $-SO_2NR^{21}R^{22}$ , en el que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo 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, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

20 "Sulfonilamino" se refiere al grupo  $-NR^{21}SO_2R^{22}$ , en el que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo 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, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

30 "Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente 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 e 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, hidroxilo, tioalcoxi, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, amino, amino sustituido, aminoalcoxi, alquilamino, alquilamino, alquilo, alquilo sustituido, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, aminoalcoxi, oxialquilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo y trihalometilo.

40 "Arioxi" 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 grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se define en la presente memoria.

"Amino" se refiere al grupo  $-NH_2$ .

45 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, alqueno, alqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclilo, con la condición de que al menos un R no sea hidrógeno.

El término "azido" se refiere al grupo  $-N_3$ .

"Carboxilo", "carboxi" o "carboxilato" se refiere a  $-CO_2H$  o sus sales.

50 "Éster carboxílico" o "carboxiéster" o los términos "carboxilalquilo" o "carboxilalquilo" se refieren a los grupos  $-C(O)O$ -alquilo,  $-C(O)O$ -alquilo sustituido,  $-C(O)O$ -alqueno,  $-C(O)O$ -alqueno sustituido,  $-C(O)O$ -alquino,  $-C(O)O$ -alquino sustituido,  $-C(O)O$ -arilo,  $-C(O)O$ -arilo sustituido,  $-C(O)O$ -cicloalquilo,  $-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido,  $-C(O)O$ -cicloalqueno,  $-C(O)O$ -cicloalqueno sustituido,  $-C(O)O$ -heteroarilo,  $-C(O)O$ -heteroarilo sustituido,  $-C(O)O$ -heterociclilo y  $-C(O)O$ -heterociclilo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

55

- "(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-alqueno, -O-C(O)O-alqueno sustituido, -O-C(O)O-alquino, -O-C(O)O-alquino 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-cicloalqueno, -O-C(O)O-cicloalqueno sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterociclo y -O-C(O)O-heterociclo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en la presente memoria.
- "Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.
- "Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos cíclicos, incluyendo sistemas cíclicos condensados, unidos por puente o espiro. Ejemplos de grupos cicloalquilo 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 adamantano y similares.
- La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno 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, heterociclo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- "Cicloalqueno" se refiere a grupos alquilo cíclicos 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 "cicloalqueno sustituido" se refiere a grupos cicloalqueno que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno 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, heterociclo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- "Cicloalquino" 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.
- "Cicloalquenoiloxi" se refiere a -O-cicloalqueno.
- "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. 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, indolizililo, 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→O), sulfinilo o sulfonilo. Este 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, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, y trihalometilo.
- El término "heteroaralquilo" se refiere a los grupos -alquilo-heteroarilo, donde alquilo y heteroarilo se definen en la presente memoria. Este término incluye, a modo de ejemplo, piridilmetilo, piridiletilo, indolilmetilo y similares.
- "Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

"Heterociclo", "heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterociclilo" 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 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 -SO<sub>2</sub>-.

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]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranóilo y similares.

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, cicloalqueno, cicloalqueno 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, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo y heterociclo condensado.

"Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

El término "heterociclitio" se refiere al grupo heterociclil-S-.

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

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

"Nitro" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

"Oxo" se refiere al átomo (=O).

"Sulfonilo" se refiere al grupo SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, SO<sub>2</sub>-alqueno, SO<sub>2</sub>-alqueno sustituido, SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>-cicloalquilo sustituido, SO<sub>2</sub>-cicloalqueno, SO<sub>2</sub>-cicloalqueno sustituido, SO<sub>2</sub>-arilo, SO<sub>2</sub>-arilo sustituido, SO<sub>2</sub>-heteroarilo, SO<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, SO<sub>2</sub>-heterociclilo y SO<sub>2</sub>-heterociclilo sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria. Sulfonilo incluye, a modo de ejemplo, metil-SO<sub>2</sub>-, fenil-SO<sub>2</sub>- y 4-metilfenil-SO<sub>2</sub>-.

"Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO<sub>2</sub>-alquilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-alqueno, OSO<sub>2</sub>-alqueno sustituido, OSO<sub>2</sub>-cicloalquilo, OSO<sub>2</sub>-cicloalquilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-cicloalqueno, OSO<sub>2</sub>-cicloalqueno sustituido, OSO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-arilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-heteroarilo, OSO<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-heterociclilo y OSO<sub>2</sub>-heterociclilo sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en la presente memoria.

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

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

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

"Alquiltilio" 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.

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.

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

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  
10 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  
reemplazarse con =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub> o =S) en átomos de carbono saturados en el grupo o radical específico  
son, salvo que se indique otra cosa, -R<sup>60</sup>, halo, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -  
15 NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>2</sub>O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -P(O)(O)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>+</sup>  
M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -C(O)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -C(O)OR<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -  
C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OC(O)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -OC(O)OR<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -  
NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, donde  
20 R<sup>60</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo,  
heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada R<sup>70</sup> es  
independientemente hidrógeno o R<sup>60</sup>; cada R<sup>80</sup> es independientemente R<sup>70</sup> o, como alternativa, dos R<sup>80</sup>, 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  
25 grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener sustitución de -H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada M<sup>+</sup> es un  
contraión con una sola carga neta positiva. Cada M<sup>+</sup> puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal  
como K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; un ion amonio, tal como <sup>+</sup>N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub>; o un ion alcalinotérreo, tal como [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> o [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> ("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 contraión típico tal como cloruro, o dos  
30 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  
contraión para dichos iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, se entiende que -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>  
incluye -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4*N*-metil-piperazin-1-ilo y *N*-morfolinilo.

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, -R<sup>60</sup>,  
35 halo, -O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>,  
-SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -  
C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -  
OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -  
NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, donde R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> y M<sup>+</sup> son como se definen  
40 anteriormente, con la condición de que, en caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean -O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -  
OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup> o -S<sup>+</sup>M<sup>+</sup>.

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,  
45 salvo que se indique otra cosa, -R<sup>60</sup>, -O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -  
S(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -P(O)(O)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -  
P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -C(O)OR<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -  
OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OC(O)OR<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -  
NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, donde R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> y M<sup>+</sup> son como se definen  
anteriormente.

50 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.

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  
55 sustituido por un grupo arilo sustituido, etc.) no se pretenden incluir en la presente memoria. En dichos casos, 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.

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 "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

5 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.

10 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (sales con contraiones 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 contraiones 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 hidrocloreuro, hidrobromuro, formiato, tartrato, besilato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

15 La expresión "su sal" significa un compuesto formado cuando un protón de un ácido se reemplaza 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 presentes 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.

20 "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.

25 "Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que tienen la misma conectividad atómica, pero diferente disposición atómica en el espacio. Los estereoisómeros incluyen isómeros *cis-trans*, isómeros E y Z, enantiómeros y diastereómeros.

30 "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.

35 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.

40 "Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto 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. En referencia a trastornos proliferativos tumorigénicos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, hacer que el tumor se contraiga o disminuir la tasa de crecimiento del tumor.

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

45 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) aliviar un síntoma de la enfermedad o afección médica en un paciente.

50 Realizaciones representativas

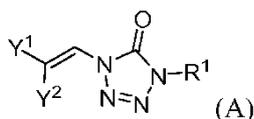
55 Se pretende que los siguiente sustituyentes y valores proporcionen ejemplos representativos de diversas realizaciones. Se pretende que estos valores representativos definan además e ilustren dichas realizaciones y no se pretende que excluyan otras realizaciones o limiten el alcance de la presente 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.

5 Estos compuestos pueden contener uno o más centros 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, 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 se elimine por la presencia de dichos otros isómeros.

Las composiciones de la presente divulgación incluyen compuestos de las fórmulas mostradas a continuación. Las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente divulgación también contemplan compuestos de las siguientes fórmulas.

10 *Fórmula A*

Realizaciones de los compuestos se representan por la siguiente fórmula (A):



en los que o bien Y<sup>1</sup> es X<sup>a</sup> e Y<sup>2</sup> es hidrógeno, o Y<sup>2</sup> es X<sup>a</sup> e Y<sup>1</sup> es hidrógeno;

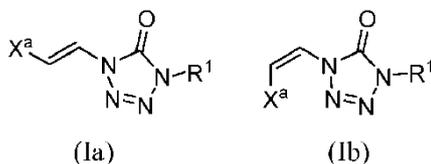
15 en los que X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (A);

o una de sus sales o estereoisómeros.

20 *Fórmulas (Ia) y (Ib)*

En algunas realizaciones de fórmula (A), los compuestos se representan por la fórmula (Ia) o (Ib):



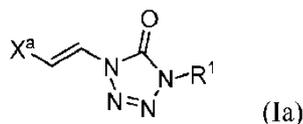
en los que

25 X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib);

o una de sus sales o estereoisómeros.

30 Realizaciones de la presente divulgación incluyen un compuesto de fórmula (Ia):



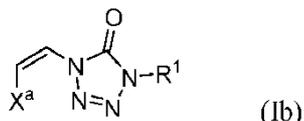
en el que

X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

35 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>,

o una de sus sales o estereoisómeros.

Realizaciones de la presente divulgación incluyen un compuesto de fórmula (Ib):



en el que

5 X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>,

10 o una de sus sales o estereoisómeros.

En algunas realizaciones de fórmulas (Ia) y (Ib), el compuesto es un dímero, donde R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). En determinadas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico. En determinadas realizaciones, el compuesto es un dímero asimétrico. En algunas realizaciones de fórmulas (Ia) y (Ib), R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia). En algunos casos de fórmulas (Ia) y (Ib), R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ib).

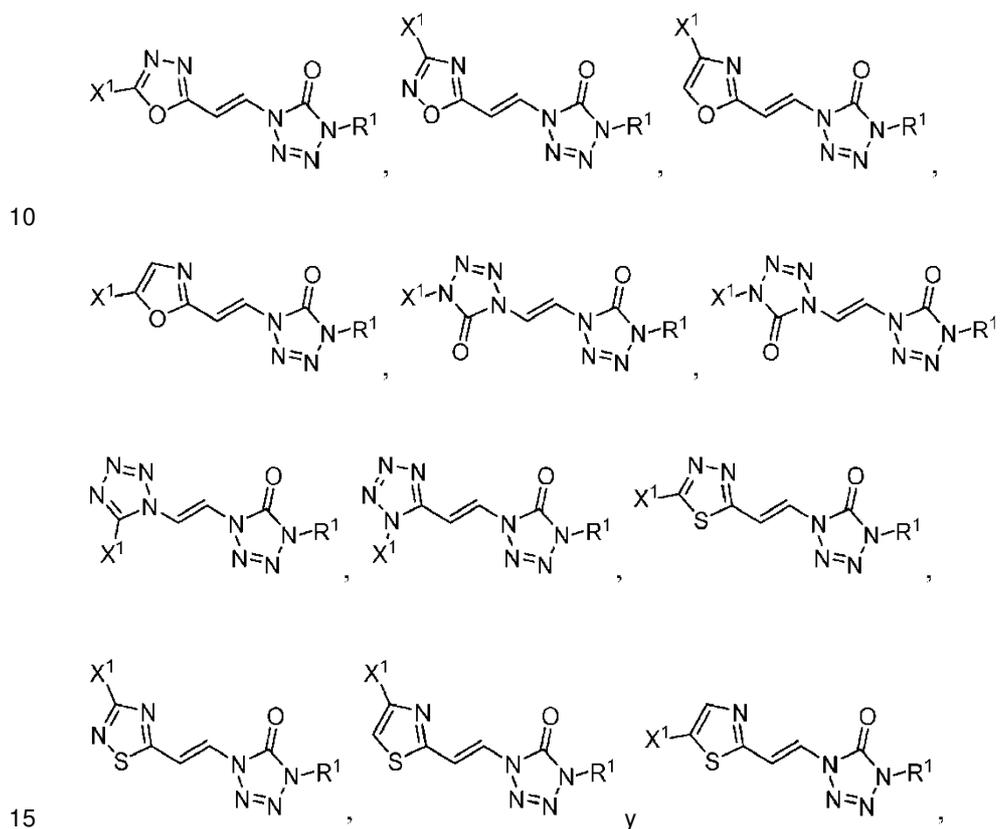
En determinadas realizaciones, X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, X<sup>a</sup> es un ácido carboxílico. En determinadas realizaciones, X<sup>a</sup> es un éster carboxílico. En determinadas realizaciones, X<sup>a</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, X<sup>a</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

20 En determinadas realizaciones, X<sup>a</sup> es un heterociclilo o un heteroarilo como se describe anteriormente. En determinadas realizaciones, el heterociclilo o heteroarilo descrito anteriormente está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo. En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es metilo. En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es propilo. En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es butilo. En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es pentilo. En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es hexilo. El alquilo C<sub>1-6</sub> puede no estar ramificado o puede estar ramificado. Por ejemplo, el sustituyente en X<sup>1</sup> puede ser propilo, tal como n-propilo o iso-propilo. Por ejemplo, el sustituyente en X<sup>1</sup> puede ser butilo, tal como n-butilo, sec-butilo (1-metilpropilo), iso-butilo (2-metilpropilo) o *terc*-butilo (1,1-dimetiletilo).

30 En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> es un progrupo. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria pueden proporcionarse en forma de profármaco. "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (por ejemplo, un fármaco) que experimenta una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el compuesto activo. Los profármacos pueden ser, pero no lo son necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos pueden obtenerse encubriendo un grupo funcional en el fármaco que se cree que tomará parte necesaria para la actividad con un progrupo para formar un proresto que experimenta una transformación, tal como escisión, en las condiciones especificadas de uso para liberar el grupo funcional y, por tanto, el fármaco activo. La escisión del proresto puede transcurrir espontáneamente, tal como por medio de una reacción de hidrólisis, o puede catalizarse o inducirse por otro agente, tal como por una enzima, por la luz, por ácido o por un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede aportarse de forma exógena. En determinados casos, compuestos que incluyen un progrupo pueden facilitar un aumento en la permeabilidad gastrointestinal, un aumento en la absorción gastrointestinal y/o un aumento en la solubilidad del compuesto. En determinados casos, compuestos que incluyen un progrupo pueden facilitar la eliminación del progrupo en un sitio deseado de acción para la forma farmacéuticamente activa del compuesto, o después de una cantidad deseada de tiempo después de la administración del compuesto (por ejemplo, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación controlada y similares). Puede usarse una amplia diversidad de progrupos, así como los prorestos resultantes, adecuados para encubrir grupos funcionales en los fármacos activos para producir profármacos. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede encubrirse como un proresto sulfonato, éster o carbonato, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino puede encubrirse como un proresto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo puede encubrirse como un proresto éster (incluyendo ésteres y tioésteres de sililo), amida o hidrazida, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus

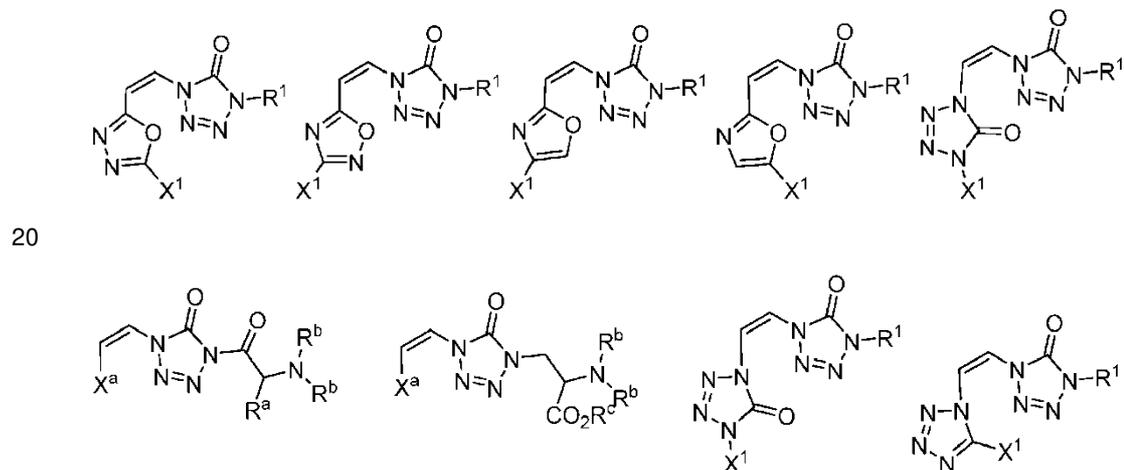
prorrestos respectivos serán evidentes para los expertos en la materia. También se describen en mayor detalle, a continuación, realizaciones de progrupos de acuerdo con la presente divulgación.

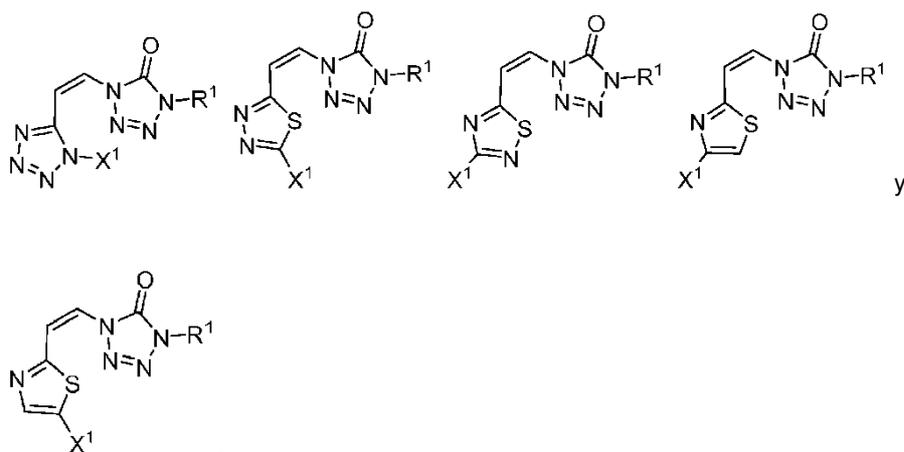
En determinadas realizaciones, X<sup>a</sup> es un heterociclilo o un heteroarilo como se describe anteriormente. Ejemplos de grupos heterociclilo y heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, oxazol, oxadiazol (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol), tetrazol, tiazol, tiadiazol (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol) y similares. En determinadas realizaciones, el sustituyente en X<sup>a</sup> puede ser X<sup>1</sup> como se describe en mayor detalle a continuación con respecto a compuestos de fórmula (IIa) y (IIb). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (Ia) pueden seleccionarse de los siguientes compuestos:



en los que X<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son como se describe a continuación con respecto a compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb).

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ib) pueden seleccionarse de los siguientes compuestos:



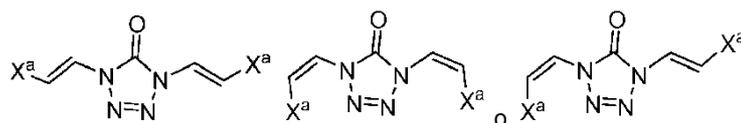


5 en los que X<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son como se describe a continuación con respecto a compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb).

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>.

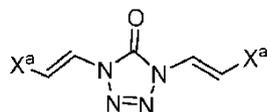
10 En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclohexilo o ciclohexilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclopentilo o ciclopentilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclobutilo o ciclobutilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclopropilo o ciclopropilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es 4-tetrahidropiranilo o 4-tetrahidropiranilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es fenilo o fenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es piridilo o piridilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un 2-piridilo, un 3-piridilo o 4-piridilo. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un 2-piridilo sustituido, un 3-piridilo sustituido o un 4-piridilo sustituido.

20 En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, el compuesto es de una de las siguientes fórmulas:



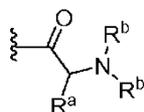
en el que cada X<sup>a</sup> es como se describe anteriormente; o una de sus sales o estereoisómeros.

25 En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, el compuesto es de una de las siguientes fórmulas:

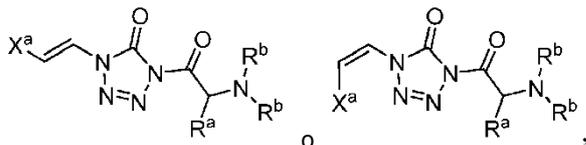


en el que cada X<sup>a</sup> es como se describe anteriormente, o una de sus sales o estereoisómeros. En determinadas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico y cada X<sup>a</sup> es igual. En algunos casos, el compuesto es un dímero asimétrico donde cada X<sup>a</sup> es diferente.

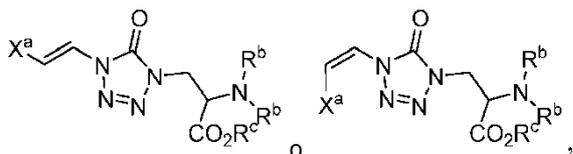
30 En determinadas realizaciones de los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib), R<sup>1</sup> deriva de un aminoácido. En algunos casos, R<sup>1</sup> puede tener la fórmula:



en el que  $R^a$  es una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo,  $-H$  para glicina,  $-CH_3$  para alanina, y cada  $R^b$  se selecciona independientemente de  $H$ , alquilo  $C_{1-6}$  y  $-C(O)alquilo C_{1-6}$ . Por ejemplo, dichos compuestos pueden tener una de las siguientes fórmulas:

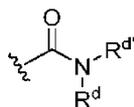


- 5 en los que  $R^a$  es una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo,  $-H$  para glicina,  $-CH_3$  para alanina, y cada  $R^b$  se selecciona independientemente de  $H$ , alquilo  $C_{1-6}$  y  $-C(O)alquilo C_{1-6}$ . Otros ejemplos de grupos  $R^1$  derivados de aminoácidos incluyen compuestos de una de las siguientes fórmulas:



- 10 derivados de serina, en los que cada  $R^b$  se selecciona independientemente de  $H$ , alquilo  $C_{1-6}$  y  $-C(O)alquilo C_{1-6}$  y  $R^c$  se selecciona de  $H$  y alquilo  $C_{1-6}$ .

En determinadas realizaciones de los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib),  $R^1$  puede tener la fórmula:



en el que  $R^d$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente de  $H$  y alquilo  $C_{1-6}$ .

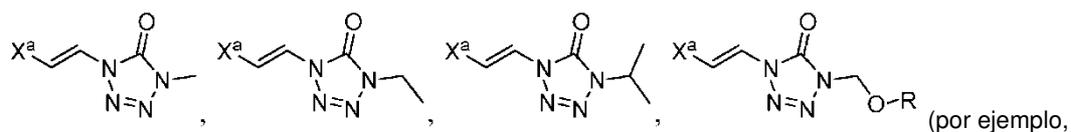
- 15 Una cadena lateral de aminoácido incluye cadenas laterales habitualmente encontradas en aminoácidos de origen natural (por ejemplo, Ala o A, Cys o C, Asp o D, Glu o E, Phe o F, Gly o G, His o H, Ile o I, Lys o K, Leu o L, Met o M, Asn o N, Pro o P, Gln o Q, Arg o R, Ser o S, Thr o T, Val o V, Trp o W, Tyr o Y). Las cadenas laterales de aminoácido también pueden incluir la cadena lateral encontrada en análogos aminoacídicos o aminoácidos no naturales. Las expresiones "análogo aminoacídico", "aminoácido no natural" y similares pueden usarse indistintamente e incluyen compuestos de tipo aminoácido que son similares en estructura y/o forma global a uno o más aminoácidos habitualmente encontrados en proteínas de origen natural. Los análogos aminoacídicos también incluyen aminoácidos naturales con cadenas laterales o cadenas principales modificadas. Los análogos aminoacídicos también incluyen análogos aminoacídicos con la misma estequiometría que en la forma D de origen natural, así como la forma L de los análogos aminoacídicos.

- 25 En determinadas realizaciones,  $R^1$  es alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$ . En determinadas realizaciones,  $R^1$  es metilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es etilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es propilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es butilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es pentilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es hexilo. El alquilo  $C_{1-6}$  puede no estar ramificado o puede estar ramificado. Por ejemplo,  $R^1$  puede ser propilo, tal como n-propilo o iso-propilo. Por ejemplo,  $R^1$  puede ser butilo, tal como n-butilo, sec-butilo (1-metilpropilo), iso-butilo (2-metilpropilo) o *tert*-butilo (1,1-dimetiletilo).

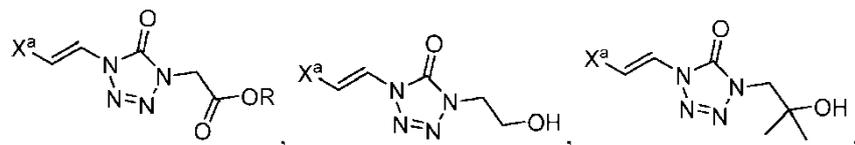
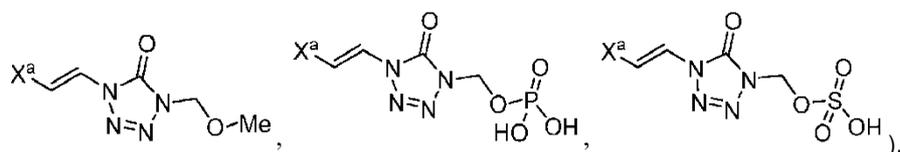
- 30 En determinadas realizaciones,  $R^1$  es alquilo sustituido, tal como alquilo  $C_{1-6}$  sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es metilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es etilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es propilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es butilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es pentilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es hexilo sustituido. Los sustituyentes en  $R^1$  incluyen, aunque sin limitación, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, amino, amino sustituido, acilo, aminoacilo, acilamino, tioalcoxi, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Por ejemplo,  $R^1$  puede ser un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con un hidroxilo. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con alcoxi o alcoxi sustituido, tal como un alcoxi  $C_{1-6}$  o un alcoxi  $C_{1-6}$  sustituido. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con amino o amino sustituido. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con carboxilo o éster carboxílico. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con aminoacilo o acilamino. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con tioalcoxi o sulfonilo. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como, por ejemplo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalquilo  $C_{3-8}$  sustituido, o cicloalquilo  $C_{3-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido, o cicloalquilo  $C_{3-5}$  o cicloalquilo  $C_{3-5}$

sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-4</sub> sustituido. En algunos casos, R<sup>1</sup> es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), sustituido con heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como, por ejemplo, heterociclilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o heterociclilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido, o heterociclilo C<sub>3-5</sub> o heterociclilo C<sub>3-5</sub> sustituido, o heterociclilo C<sub>3-4</sub> o heterociclilo C<sub>3-4</sub> sustituido. En algunos casos, R<sup>1</sup> es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), sustituido con arilo o arilo sustituido, tal como, por ejemplo, arilo C<sub>3-6</sub> o arilo C<sub>3-6</sub> sustituido, tal como fenilo o fenilo sustituido. En algunos casos, R<sup>1</sup> es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), sustituido con heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como, por ejemplo, heteroarilo C<sub>3-6</sub> o heteroarilo C<sub>3-6</sub> sustituido. También se incluyen combinaciones de los sustituyentes anteriores en R<sup>1</sup>. Cualquiera de los grupos R<sup>1</sup> descritos en la presente memoria puede incluirse en los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib).

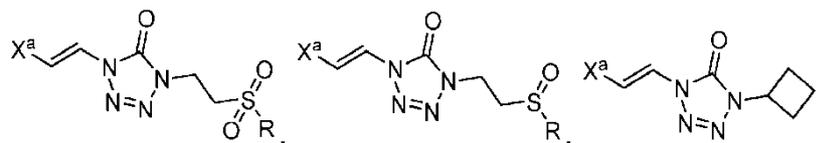
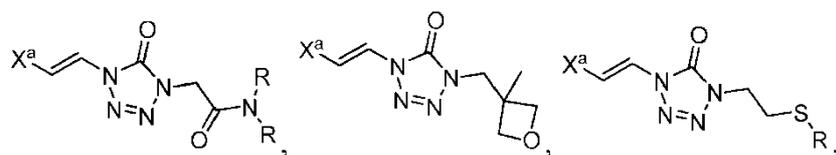
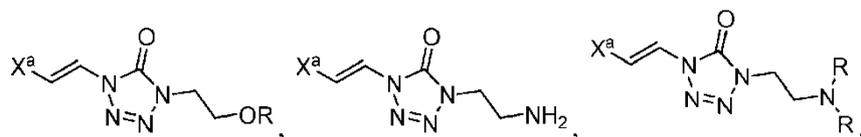
- 5
- 10 Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, de modo que el compuesto de fórmula (Ia) tiene una estructura seleccionada de las siguientes:



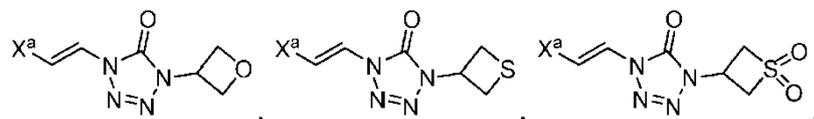
15

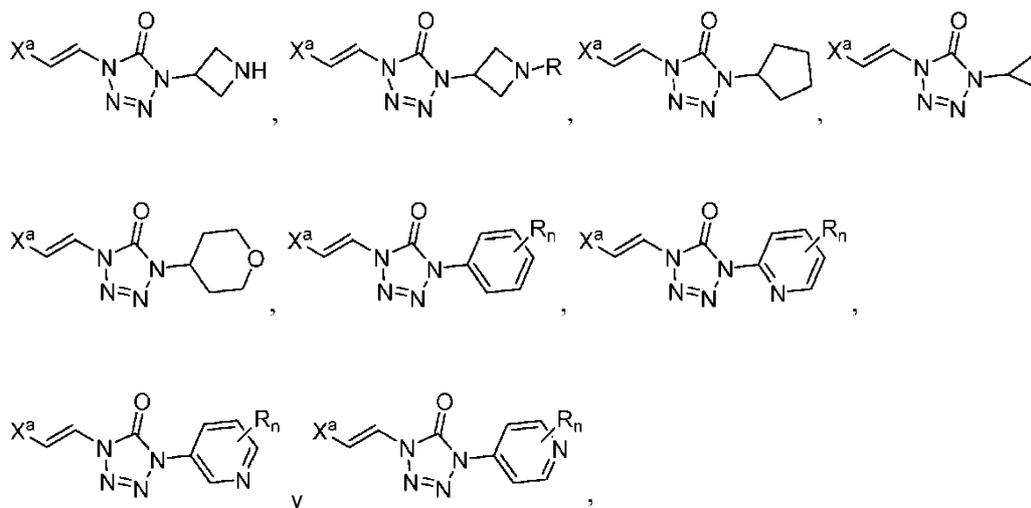


20



25





5

en el que

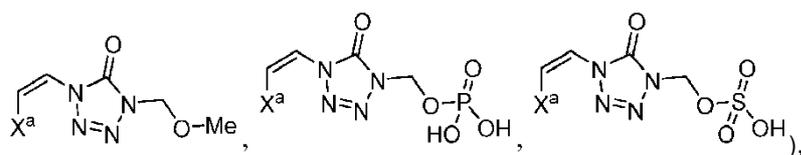
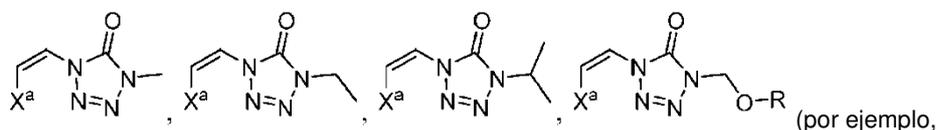
X<sup>a</sup> es como se describe anteriormente;

10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, sulfoxi y fosfato; y

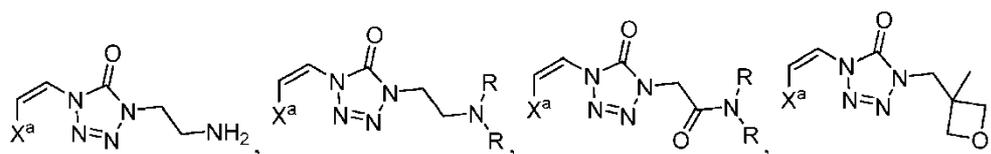
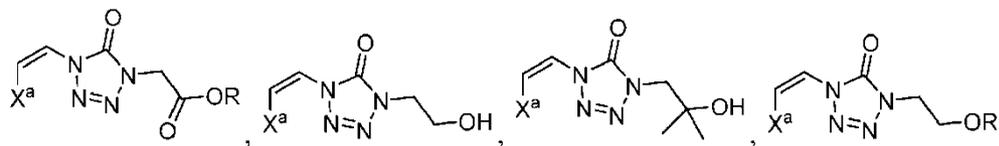
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

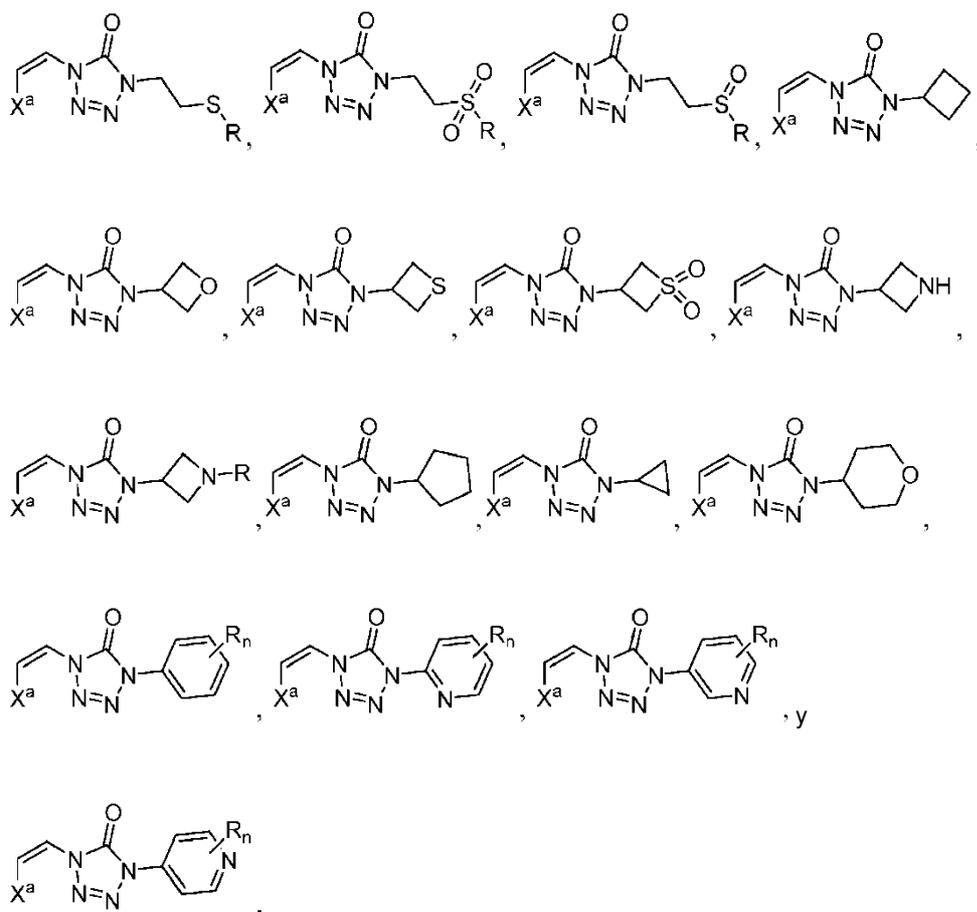
o una de sus sales o estereoisómeros.

15 Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, de modo que el compuesto de fórmula (Ia) tiene una estructura seleccionada de las siguientes:



20





5

10 en el que

X<sup>a</sup> es como se describe anteriormente;

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, sulfoxi y fosfato; y

15 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o una de sus sales o estereoisómeros.

20

25

30

En determinadas realizaciones, cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R es alquilo o alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo) o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, R es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-5</sub> o cicloalquilo C<sub>3-5</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, R es heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como heterociclilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o heterociclilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido, o heterociclilo C<sub>3-5</sub> o heterociclilo C<sub>3-5</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, R es arilo o arilo sustituido, tal como arilo C<sub>3-8</sub> o arilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o arilo C<sub>3-6</sub> o arilo C<sub>3-6</sub> sustituido (por ejemplo, fenilo o fenilo sustituido). En determinadas realizaciones, R es heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como heteroarilo C<sub>3-8</sub> o heteroarilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o heteroarilo C<sub>3-6</sub> o heteroarilo C<sub>3-6</sub> sustituido. En realizaciones particulares, R es -P(O)(OH)<sub>2</sub> o una de sus sales, y en otras realizaciones, R es -S(O)<sub>2</sub>OH o una de sus sales.

35

En algunas realizaciones, el compuesto es un dímero. En estas realizaciones, R<sup>1</sup> es R<sup>15</sup>, donde R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un segundo compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). Por "grupo conector" se entiende un resto que conecta dos o más restos conjuntamente a través de uno o más enlaces covalentes y átomos. En determinadas realizaciones, el grupo conector es un grupo conector alquilo, tal como un grupo conector alquilo C<sub>1-10</sub>, o un grupo conector alquilo C<sub>1-8</sub>, o un grupo conector alquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo conector alquilo C<sub>1-3</sub>. En determinadas realizaciones, el grupo conector adhiere un primer compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) a un segundo compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). En

algunos casos, el primer compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene un extremo del grupo conector adherido en la posición R<sup>1</sup>, y el otro extremo del grupo conector está adherido en la posición R<sup>1</sup> del segundo compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). En estas realizaciones, los dos compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) en el dímero están conectados entre sí en sus respectivas posiciones R<sup>1</sup> a través del grupo conector.

5 En determinadas realizaciones, el grupo conector tiene la estructura:  $-(CH_2)_n-Z_y-(CH_2)_m-$ ,

en el que

n es un número entero de 1 a 6;

m es 0 o un número entero de 1 a 6;

y es 0 o 1; y

10 Z es O, NH,  $-O-P(O)(OH)-O-$ , S, S(O), SO<sub>2</sub> u  $-O-S(O)_2-O-$ .

En determinadas realizaciones, n es un número entero de 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones, m es 0 o un número entero de 1 a 6. En determinadas realizaciones, m es 0 y, por tanto, la parte  $-(CH_2)_m-$  del grupo conector no está presente. En determinadas realizaciones, m es un número entero de 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

15 En determinadas realizaciones, y es 0 o 1. En determinadas realizaciones, y es 0 y, por tanto, Z no está presente. En determinadas realizaciones, y es 1 y, por tanto, Z está presente.

En determinadas realizaciones, Z es O, NH,  $-O-P(O)(OH)-O-$ , S, S(O), SO<sub>2</sub> u  $-O-S(O)_2-O-$ . En determinadas realizaciones, Z es O. En determinadas realizaciones, Z es NH. En determinadas realizaciones, Z es  $-O-P(O)(OH)-O-$ . En determinadas realizaciones, Z es S. En determinadas realizaciones, Z es S(O). En determinadas

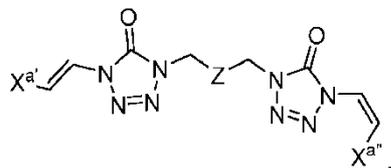
20 realizaciones, Z es SO<sub>2</sub>. En determinadas realizaciones, Z es  $-O-S(O)_2-O-$ .

En determinadas realizaciones, n es 1, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 3, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 4, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 5, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 6, m es 0 e y es 0.

25 En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es O. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es O. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es NH. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es NH. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es  $-O-P(O)(OH)-O-$ . En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es  $-O-P(O)(OH)-O-$ . En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es S. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es S. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es S(O). En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es S(O). En

30 determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es SO<sub>2</sub>. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es SO<sub>2</sub>. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es  $-O-S(O)_2-O-$ . En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es  $-O-S(O)_2-O-$ .

En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, e y es 1. Por tanto, en determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



35

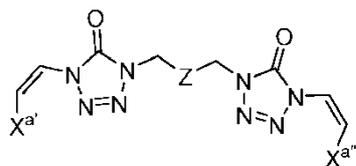
en el que

X<sup>a</sup> y X<sup>a'</sup> son cada uno independientemente X<sup>a</sup>; y

Z es O, NH,  $-O-P(O)(OH)-O-$ , S, S(O), SO<sub>2</sub> u  $-O-S(O)_2-O-$ ,

o una de sus sales o estereoisómeros.

40 En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, e y es 1. Por tanto, en determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



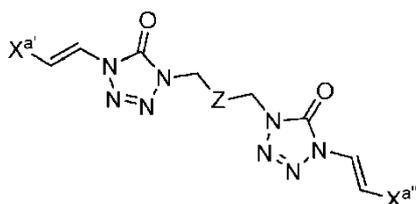
en el que

$X^{a'}$  y  $X^{a''}$  son cada uno independientemente  $X^a$ ; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-,

5 o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, e y es 1. Por tanto, en determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



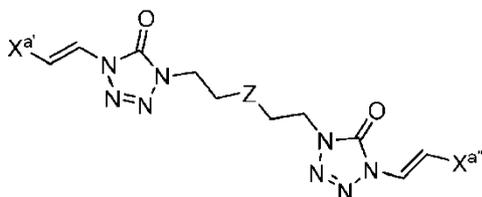
en el que

10  $X^{a'}$  y  $X^{a''}$  son cada uno independientemente  $X^a$ ; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, e y es 1. Por tanto, en determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



15

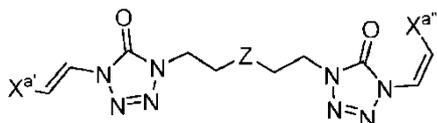
en el que

$X^{a'}$  y  $X^{a''}$  son cada uno independientemente  $X^a$ ; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

20 En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



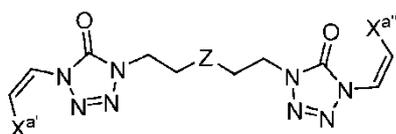
en el que

$X^{a'}$  y  $X^{a''}$  son cada uno independientemente  $X^a$ ; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-,

25 o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en el que

$X^a$  y  $X^{a'}$  son cada uno independientemente  $X^a$ ; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-,

5 o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones,  $X^a$  y  $X^{a'}$  son cada uno independientemente  $X^a$  como se describe anteriormente. En determinadas realizaciones,  $X^a$  y  $X^{a'}$  son iguales. En determinadas realizaciones,  $X^a$  y  $X^{a'}$  son diferentes. Por ejemplo,  $X^a$  y  $X^{a'}$  pueden seleccionarse cada uno independientemente de éster carboxílico, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $X^a$  es un éster carboxílico. En determinadas realizaciones,  $X^a$  es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $X^a$  es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $X^{a'}$  es un éster carboxílico. En determinadas realizaciones,  $X^{a'}$  es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $X^{a'}$  es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

10

15

En determinadas realizaciones,  $X^a$  es un heterociclilo o un heteroarilo como se describe anteriormente. En determinadas realizaciones, el heterociclilo o heteroarilo está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el sustituyente en  $X^a$  puede ser  $X^1$ , tal como un alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo como se describe en mayor detalle a continuación con respecto a compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb).

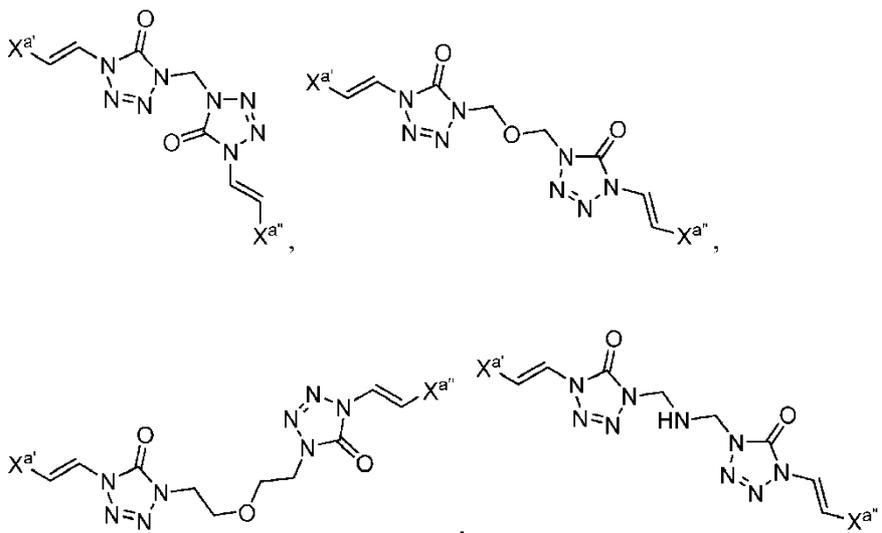
20

En determinadas realizaciones,  $X^{a'}$  es un heterociclilo o un heteroarilo como se describe anteriormente. En determinadas realizaciones, el heterociclilo o heteroarilo está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el sustituyente en  $X^{a'}$  puede ser  $X^1$ , tal como un alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo como se describe en mayor detalle a continuación con respecto a compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb).

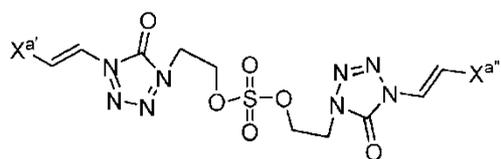
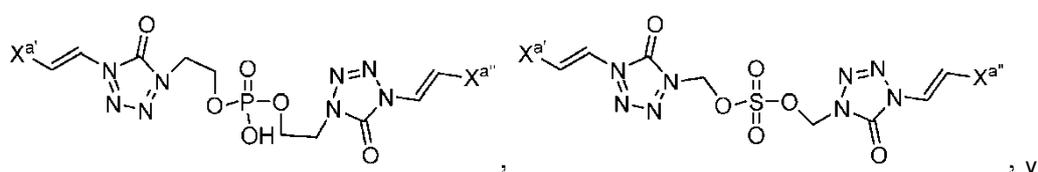
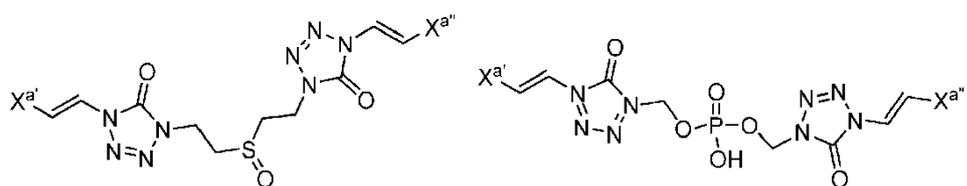
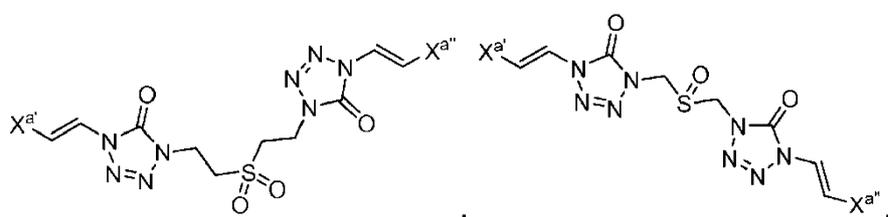
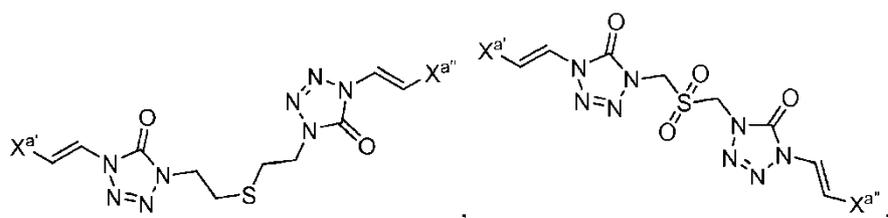
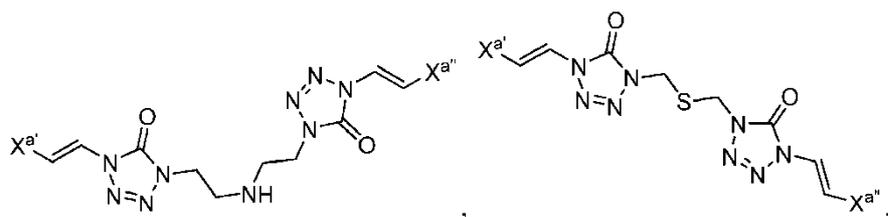
25

En determinadas realizaciones, Z es O, -O-P(O)(OH)-O-, NH, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-. En determinadas realizaciones, Z es O. En determinadas realizaciones, Z es NH. En determinadas realizaciones, Z es -O-P(O)(OH)-O-. En determinadas realizaciones, Z es S. En determinadas realizaciones, Z es S(O). En determinadas realizaciones, Z es SO<sub>2</sub>. En determinadas realizaciones, Z es -O-S(O)<sub>2</sub>-O-.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (1a) es un dímero seleccionado de los siguientes compuestos:



30



en los que  $X^a$  y  $X^a$  son como se describen anteriormente, o una de sus sales o estereoisómeros.

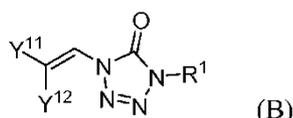
En determinadas realizaciones donde el compuesto es un dímero, el compuesto puede ser un profármaco dimérico. En estas realizaciones, el grupo conector que conecta los dos compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) en el dímero puede ser un grupo conector escindible. Por "escindible" se entiende que uno o más enlaces covalentes en el grupo conector pueden romperse. En algunos casos, la escisión del grupo conector en el dímero libera los restos de agente activo (por ejemplo, dos compuestos farmacéuticamente activos). Por ejemplo, un grupo conector escindible puede escindirse por hidrólisis de uno o más enlaces en el grupo conector que conecta el primer compuesto de fórmula I al segundo compuesto de fórmula I en el dímero. En algunas realizaciones, la escisión del grupo conector escindible puede producirse *in vivo*, por ejemplo, en el tubo gastrointestinal (por ejemplo, estómago, intestino

delgado, intestino grueso, etc.), o un sitio deseado de acción del compuesto. En determinados casos, los compuestos que incluyen un grupo conector escindible pueden facilitar el suministro de las formas farmacéuticamente activas del compuesto en un sitio deseado de acción, o después de una cantidad deseada de tiempo después de la administración del dímero (por ejemplo, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación controlada y similares).

5

*Fórmula B*

En determinadas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (B):



en el que o bien Y<sup>11</sup> es -C(=O)-O-X<sup>1</sup> e Y<sup>12</sup> es hidrógeno, o Y<sup>12</sup> es -C(=O)-O-X<sup>1</sup> e Y<sup>11</sup> es hidrógeno;

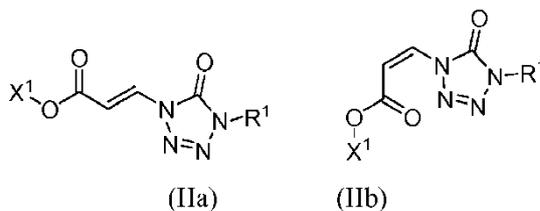
- 10 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (B); y

X<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 15 *Fórmula (IIa) y (IIb)*

En determinadas realizaciones de fórmula (B), el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):



en el que

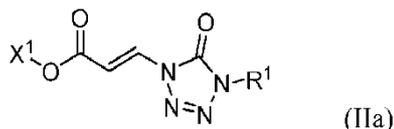
- 20 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb); y

X<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 25 En algunas realizaciones de fórmula (IIa) y (IIb), el compuesto es un dímero, donde R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb). En determinadas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico. En determinadas realizaciones, el compuesto es un dímero asimétrico. En algunos casos, R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa). En algunos casos, R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIb).

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (IIa):



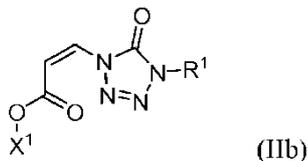
- 30 en el que

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa); y

X<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

- 35 o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (Ib) es un compuesto de fórmula (IIb):



en el que

- 5 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIb); y

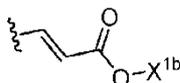
X<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 10 En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es como se describe anteriormente con respecto a compuestos de fórmula (Ia) y (Ib). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -R<sup>15</sup> (por ejemplo, como se describe en la presente memoria).

- 15 En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclohexilo o ciclohexilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclopentilo o ciclopentilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclobutilo o ciclobutilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclopropilo o ciclopropilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es 4-tetrahidropiranilo o 4-tetrahidropiranilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es fenilo o fenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es piridilo o piridilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un 2-piridilo, un 3-piridilo o 4-piridilo. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es un 2-piridilo sustituido, un 3-piridilo sustituido o un 4-piridilo sustituido.

- 25 En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), R<sup>1</sup> es un alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es:



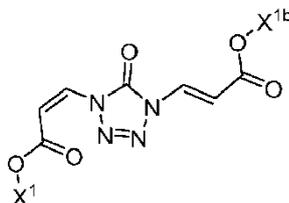
en el que X<sup>1b</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo.

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



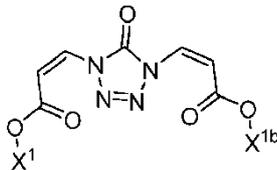
en el que X<sup>1</sup> y X<sup>1b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo; o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



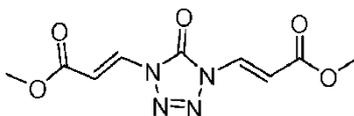
- 35 en el que X<sup>1</sup> y X<sup>1b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo; o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en el que  $X^1$  y  $X^{1b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o un progrupo; o una de sus sales o estereoisómeros.

- 5 En determinadas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico y  $X^1$  y  $X^{1b}$  son iguales. En algunos casos, el compuesto es un dímero asimétrico donde  $X^1$  y  $X^{1b}$  son diferentes. En algunos casos,  $X^1$  y  $X^{1b}$  son independientemente un alquilo  $C_{1-6}$ . En algunos casos,  $X^1$  y  $X^{1b}$  son independientemente un alquilo o un alquilo sustituido. En determinados casos, el compuesto tiene la estructura:



- 10 En determinadas realizaciones,  $R^1$  es alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$ . En determinadas realizaciones,  $R^1$  es metilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es etilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es propilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es butilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es pentilo. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es hexilo. El alquilo  $C_{1-6}$  puede no estar ramificado o puede estar ramificado. Por ejemplo,  $R^1$  puede ser propilo, tal como n-propilo o iso-propilo. Por ejemplo,  $R^1$  puede ser butilo, tal como n-butilo, sec-butilo (1-metilpropilo), iso-butilo (2-metilpropilo) o *tert*-butilo (1,1-dimetiletilo).
- 15

En determinadas realizaciones,  $R^1$  es alquilo sustituido, tal como alquilo  $C_{1-6}$  sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es metilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es etilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es propilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es butilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es pentilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^1$  es hexilo sustituido. Los sustituyentes en  $R^1$  incluyen, aunque sin limitación, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, amino, amino sustituido, acilo, aminoacilo, acilamino, tioalcoxi, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Por ejemplo,  $R^1$  puede ser un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con un hidroxilo. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con alcoxi o alcoxi sustituido, tal como un alcoxi  $C_{1-6}$  o un alcoxi  $C_{1-6}$  sustituido. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con amino o amino sustituido. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con carboxilo o éster carboxílico. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con aminoacilo o acilamino (por ejemplo,  $-\text{CON}(\text{R})_2$ , en el que cada R es independientemente hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  o un alquilo  $C_{1-6}$  sustituido). En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con tioalcoxi o sulfonilo. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como, por ejemplo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalquilo  $C_{3-8}$  sustituido, o cicloalquilo  $C_{3-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido, o cicloalquilo  $C_{3-5}$  o cicloalquilo  $C_{3-5}$  sustituido, o cicloalquilo  $C_{3-4}$  o cicloalquilo  $C_{3-4}$  sustituido. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como, por ejemplo, heterociclilo  $C_{3-8}$  o heterociclilo  $C_{3-8}$  sustituido, o heterociclilo  $C_{3-6}$  o heterociclilo  $C_{3-6}$  sustituido, o heterociclilo  $C_{3-5}$  o heterociclilo  $C_{3-5}$  sustituido, o heterociclilo  $C_{3-4}$  o heterociclilo  $C_{3-4}$  sustituido. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con arilo o arilo sustituido, tal como, por ejemplo, arilo  $C_{3-6}$  o arilo  $C_{3-6}$  sustituido, tal como fenilo o fenilo sustituido. En algunos casos,  $R^1$  es un alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido), sustituido con heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como, por ejemplo, heteroarilo  $C_{3-6}$  o heteroarilo  $C_{3-6}$  sustituido. También se incluyen combinaciones de los sustituyentes anteriores en  $R^1$ .

20

25

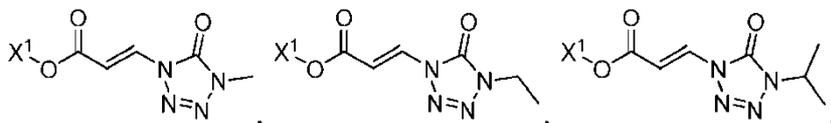
30

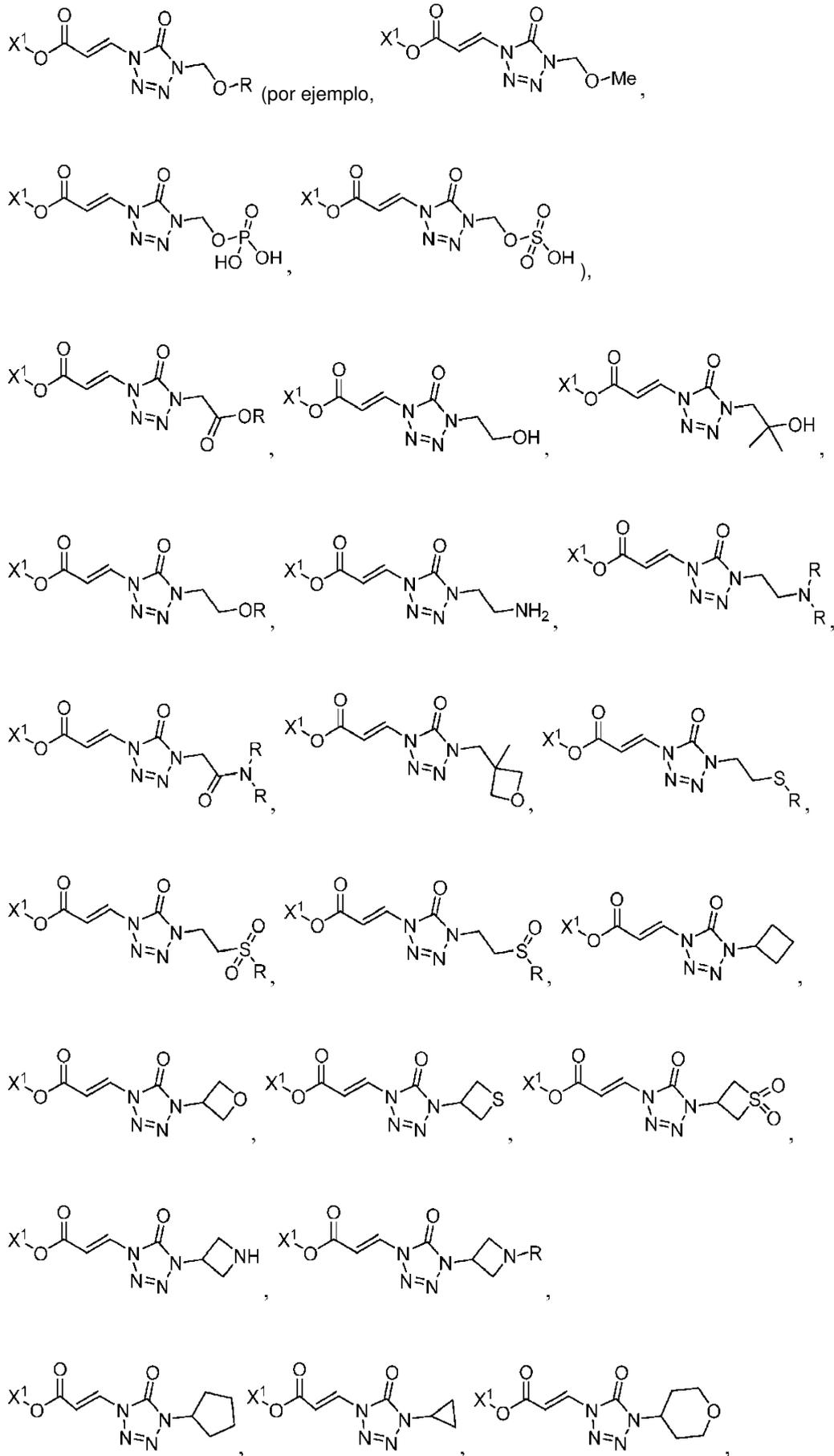
35

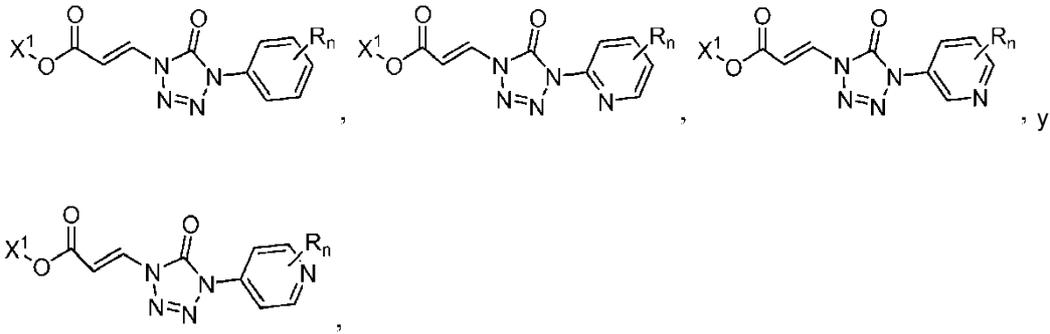
40

Por ejemplo, en determinadas realizaciones,  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, de modo que el compuesto de fórmula (IIa) tiene una estructura seleccionada de las siguientes:

45







5 en el que

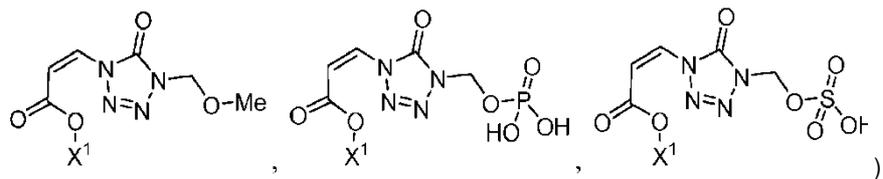
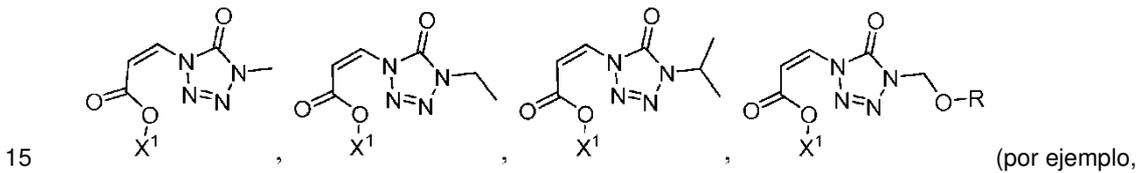
X<sup>1</sup> es como se describe a continuación;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

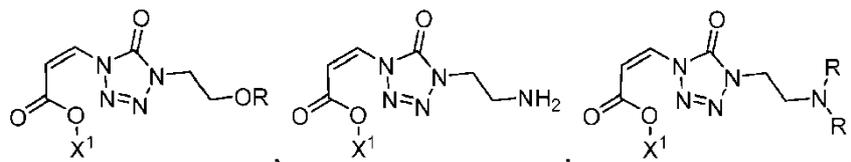
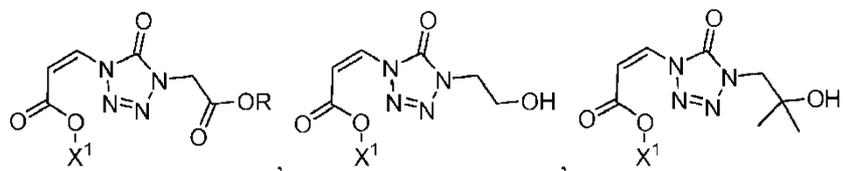
10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, sulfoxi y fosfato,

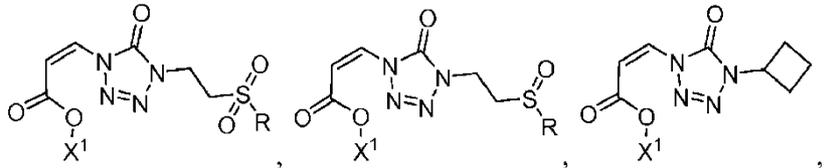
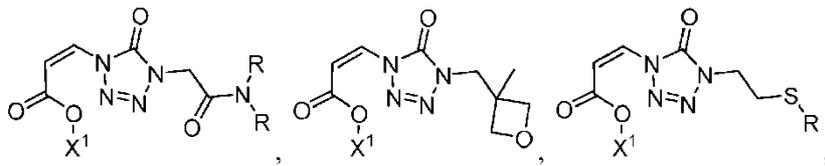
o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, de modo que el compuesto de fórmula (IIb) tiene una estructura seleccionada de las siguientes:

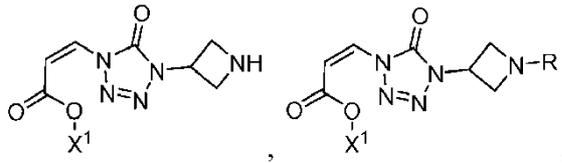
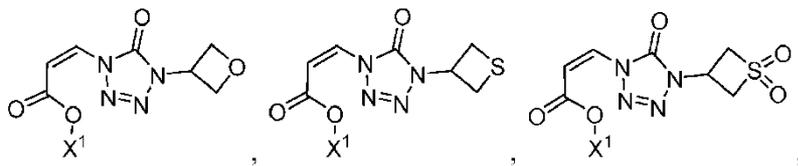


20

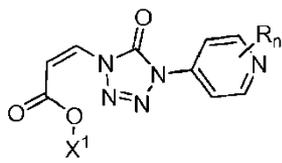
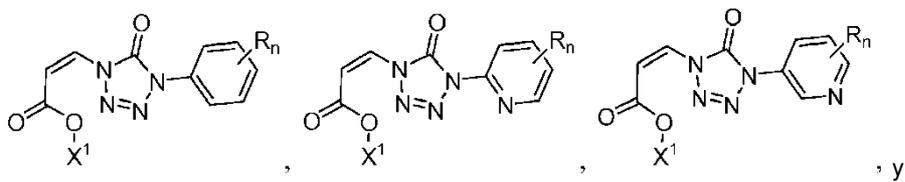
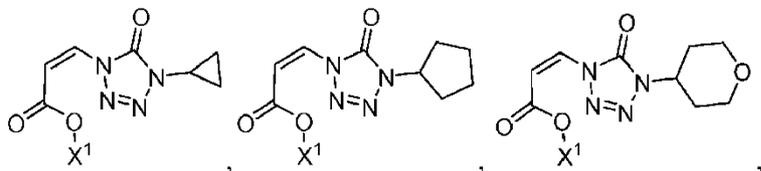




5



10



en el que

15 X<sup>1</sup> es como se describe a continuación;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, sulfoxi y fosfato,

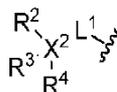
o una de sus sales o estereoisómeros.

- 5 En determinadas realizaciones, cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R es alquilo o alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo) o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, R es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-5</sub> o cicloalquilo C<sub>3-5</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, R es heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como heterociclilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o heterociclilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido, o heterociclilo C<sub>3-5</sub> o heterociclilo C<sub>3-5</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, R es arilo o arilo sustituido, tal como arilo C<sub>3-8</sub> o arilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o arilo C<sub>3-6</sub> o arilo C<sub>3-6</sub> sustituido (por ejemplo, fenilo o fenilo sustituido). En determinadas realizaciones, R es heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como heteroarilo C<sub>3-8</sub> o heteroarilo C<sub>3-8</sub> sustituido, o heteroarilo C<sub>3-6</sub> o heteroarilo C<sub>3-6</sub> sustituido. En realizaciones particulares, R es -P(O)(OH)<sub>2</sub> o una de sus sales, y en otras realizaciones, R es -S(O)<sub>2</sub>OH o una de sus sales.

- 20 En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo. En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es H. En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es metilo. En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es propilo. En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es butilo. En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es pentilo. En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es hexilo. El alquilo C<sub>1-6</sub> puede no estar ramificado o puede estar ramificado. Por ejemplo, X<sup>1</sup> puede ser propilo, tal como n-propilo o iso-propilo. Por ejemplo, X<sup>1</sup> puede ser butilo, tal como n-butilo, sec-butilo (1-metilpropilo), iso-butilo (2-metilpropilo) o *tert*-butilo (1,1-dimetiletilo).

25 En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es un progrupo.

En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es un progrupo de fórmula:



en el que

- 30 L<sup>1</sup> es un grupo conector;

X<sup>2</sup> es opcional y se selecciona de O, N y S;

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

- 35 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es cada uno independientemente opcional y se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, oxo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; o

R<sup>2</sup> junto con X<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> forman un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

- 40 En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es un grupo conector. Por "grupo conector" se entiende un resto que conecta dos o más partes de un compuesto conjuntamente a través de uno o más enlaces covalentes. Por ejemplo, el grupo conector L<sup>1</sup> puede conectar X<sup>2</sup> al resto del compuesto, tal como, por ejemplo, el oxígeno carboxílico del compuesto de fórmula II.

- 45 En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,

- 50

heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $L^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, donde el alquilo está sustituido con un alquilo  $C_{1-6}$ . En determinadas realizaciones,  $L^1$  es metilo sustituido con uno o dos grupos metilo. En determinadas realizaciones,  $L^1$  es etilo sustituido con uno o dos grupos metilo.

5 En determinadas realizaciones,  $X^2$  es opcional y se selecciona de O, N y S. En determinadas realizaciones,  $X^2$  no está presente. En realizaciones donde  $X^2$  no está presente,  $L^1$  puede estar directamente conectado a  $R^2$ . En realizaciones donde  $X^2$  no está presente,  $L^1$  puede estar directamente conectado a  $R^3$ , si está presente. En realizaciones donde  $X^2$  no está presente,  $L^1$  puede estar directamente conectado a  $R^4$ , si está presente. En determinadas realizaciones,  $X^2$  está presente. En realizaciones donde  $X^2$  está presente,  $X^2$  puede ser O, N o S. En determinadas realizaciones,  $X^2$  es O. En algunas realizaciones, cuando  $X^2$  es O, entonces  $R^3$  y  $R^4$  no están presentes. En determinadas realizaciones,  $X^2$  es N. En algunas realizaciones, cuando  $X^2$  es N, entonces  $R^3$  está presente y  $R^4$  no está presente. En determinadas realizaciones,  $X^2$  es S. En algunas realizaciones, cuando  $X^2$  es S, entonces  $R^3$  y  $R^4$  están presentes.

15 En determinadas realizaciones,  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es acilo. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es aminoacilo. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es carboxilo o éster carboxílico. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

20 En determinadas realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  es cada uno independientemente opcional y se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, oxo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

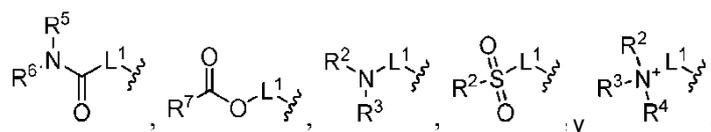
25 En determinadas realizaciones,  $R^3$  no está presente. En determinadas realizaciones,  $R^3$  está presente y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, oxo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es oxo. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^3$  es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

30 En determinadas realizaciones,  $R^4$  no está presente. En determinadas realizaciones,  $R^4$  está presente y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, oxo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es oxo. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^4$  es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

35 En determinadas realizaciones,  $X^2$  es N. En determinadas realizaciones, cuando  $X^2$  es N, entonces  $R^3$  está presente y  $R^4$  no está presente. En determinadas realizaciones,  $X^2$  es S. En algunas realizaciones, cuando  $X^2$  es S, entonces  $R^3$  y  $R^4$  están presentes. En determinadas realizaciones, cuando  $X^2$  es S, entonces  $R^3$  y  $R^4$  son ambos oxo.

40 En determinadas realizaciones,  $R^2$  junto con  $X^2$  y  $R^3$  o  $R^4$  forman un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  junto con  $X^2$  y  $R^3$  o  $R^4$  forman un heterociclilo. En determinadas realizaciones,  $R^2$  junto con  $X^2$  y  $R^3$  o  $R^4$  forman un heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  junto con  $X^2$  y  $R^3$  o  $R^4$  forman un heteroarilo. En determinadas realizaciones,  $R^2$  junto con  $X^2$  y  $R^3$  o  $R^4$  forman un heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $X^2$  es N. En determinadas realizaciones, cuando  $X^2$  es N, entonces  $R^3$  está presente y  $R^4$  no está presente. Por tanto, en determinadas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo. En determinadas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  junto con el N al que están unidos forman un heteroarilo. En determinadas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  junto con el N al que están unidos forman un heteroarilo sustituido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  junto con el N al que están unidos forman un anillo seleccionado de piperazinilo, 1,3-oxazolidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo y piperidinilo.

55 En determinadas realizaciones,  $X^1$  es un progrupo seleccionado de:



en el que

L<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido;

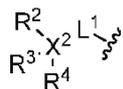
- 5 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

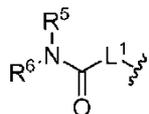
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se describen anteriormente; y

- 10 R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -OR<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

- 15 Como se describe anteriormente, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es un progrupo de fórmula:



En determinadas realizaciones, X<sup>2</sup> no está presente, R<sup>2</sup> es aminoacilo, R<sup>3</sup> no está presente y R<sup>4</sup> no está presente. Por tanto, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



- 20 En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido con uno o dos grupos metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido con uno o dos grupos metilo.

- 35 En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

- 40 En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es alqueno o alqueno sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es alquino o alquino sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es heterociclo o heterociclo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

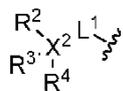
En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>) y alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido). En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo tal como alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>6</sup> es alquilo tal como alquilo C<sub>1-6</sub>. Por ejemplo, en algunos casos, R<sup>5</sup> es metilo y R<sup>6</sup> es metilo, o uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es metilo y el otro es etilo, o R<sup>5</sup> es etilo y R<sup>6</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo sustituido tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido y R<sup>6</sup> es alquilo sustituido tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido.

En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, oxo, acilo, aciloxi, carboxilo, éster carboxílico, amina, amina sustituida, aminoacilo, acilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, tal como, aunque sin limitación, bencilo, 2-metoxietilo, carboximetilo, carboxipropilo, 2-(metiletoxi)etilo, 2-etoxietilo, (*tert*-butiloxicarbonil)metilo, (etoxicarbonil)metilo, (metiletil)oxicarbonilmetilo o etoxicarbonilmetilo.

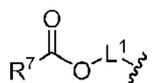
En determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, oxo, acilo, aciloxi, carboxilo, éster carboxílico, amina, amina sustituida, aminoacilo, acilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, tal como, aunque sin limitación, bencilo, 2-metoxietilo, carboximetilo, carboxipropilo, 2-(metiletoxi)etilo, 2-etoxietilo, (*tert*-butiloxicarbonil)metilo, (etoxicarbonil)metilo, (metiletil)oxicarbonilmetilo o etoxicarbonilmetilo.

En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo seleccionado de piperazino, 1,3-oxazolidinilo, 2-oxo(1,3-oxazolidinilo), pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo y piperidinilo.

Como se describe anteriormente, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es un progrupo de fórmula:



En determinadas realizaciones, X<sup>2</sup> es O, R<sup>2</sup> es acilo, R<sup>3</sup> no está presente y R<sup>4</sup> no está presente. Por tanto, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,

heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido con uno o dos grupos metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido con uno o dos grupos metilo.

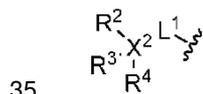
5 En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -OR<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es -OR<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>14</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>14</sup> es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>14</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>14</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>14</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>14</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>14</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo o alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como alquilo C<sub>1-4</sub>. Por ejemplo, R<sup>7</sup> puede seleccionarse de metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo o iso-propilo) y butilo (por ejemplo, n-butilo, sec-butilo (1-metilpropilo), iso-butilo (2-metilpropilo) o *tert*-butilo (1,1-dimetiletilo)).

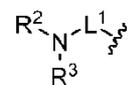
En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, oxo, acilo, aciloxi, carboxilo, éster carboxílico, amina, amina sustituida, aminoacilo, acilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> se selecciona de etoxi, metiletoxi, iso-propilo, fenilo, ciclohexilo, ciclohexiloxi, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH, -CH(NHC(O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOH y -CH<sub>2</sub>CH(NHC(O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)COOH.

Como se describe anteriormente, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es un progrupo de fórmula:



En determinadas realizaciones, X<sup>2</sup> es N, R<sup>2</sup> está presente, R<sup>3</sup> está presente y R<sup>4</sup> no está presente. Por tanto, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido con uno o dos grupos metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido con uno o dos grupos metilo.

En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es acilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es aminoacilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es carboxilo o éster carboxílico. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

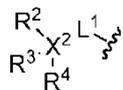
Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es carboxilo o éster carboxílico, tal como -COOR<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido, tal como fenilo o fenilo sustituido.

En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, oxo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es oxo. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

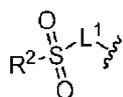
Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, tal como alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un succinimidilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un heteroarilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un heteroarilo sustituido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un anillo seleccionado de piperazinilo, 1,3-oxazolidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo y piperidinilo.

Como se describe anteriormente, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es un progrupo de fórmula:



En determinadas realizaciones, X<sup>2</sup> es S, R<sup>2</sup> está presente, R<sup>3</sup> es oxo y R<sup>4</sup> es oxo. Por tanto, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



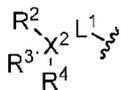
En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido con uno o dos grupos metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido con uno o dos grupos metilo.

En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquenilo o alquenilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido.

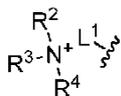
alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es acilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es aminoacilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es carboxilo o éster carboxílico. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

5 Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo.

Como se describe anteriormente, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es un grupo de fórmula:



En determinadas realizaciones, X<sup>2</sup> es N, R<sup>2</sup> está presente, R<sup>3</sup> está presente y R<sup>4</sup> está presente. En estas realizaciones, el N es una amina cuaternaria. Por tanto, en determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



10 En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es propilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es butilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es pentilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es hexilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, donde el alquilo está sustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es metilo sustituido con uno o dos grupos metilo. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es etilo sustituido con uno o dos grupos metilo.

25 En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alqueno o alqueno sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es acilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es aminoacilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es carboxilo o éster carboxílico. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

30 Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es carboxilo o éster carboxílico, tal como -COOR<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido, tal como fenilo o fenilo sustituido.

35 En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, oxo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es alqueno o alqueno sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es oxo. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

40 Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, tal como alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

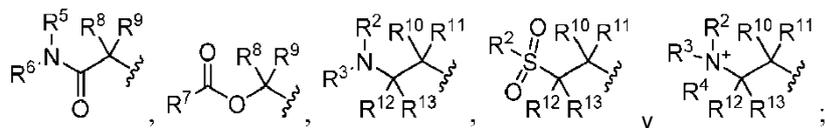
45 En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, oxo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es alqueno o alqueno sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquinilo o alquinilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es oxo. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En determinadas

realizaciones, R<sup>4</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, tal como alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

- 5 En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un heteroarilo. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un heteroarilo sustituido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el N al que están unidos forman un anillo seleccionado de piperazinilo, 1,3-oxazolidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo y piperidinilo.
- 10

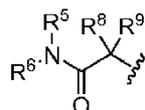
En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> es un progrupo seleccionado de:



en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se describen anteriormente; y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido.

- 15 En las fórmulas anteriores para X<sup>1</sup>, los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se describen anteriormente.

En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se describen anteriormente; y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido.

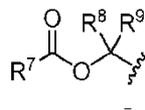
- 20 En la fórmula anterior para X<sup>1</sup>, los sustituyentes R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se describen anteriormente.

En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

- 25 En determinadas realizaciones, R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>9</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>9</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>9</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

- 30 En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es cada uno hidrógeno. En determinadas realizaciones, uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es hidrógeno y el otro es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> como se describe anteriormente.

En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



en el que R<sup>7</sup> es como se describe anteriormente; y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido.

- 35 En la fórmula anterior para X<sup>1</sup>, el sustituyente R<sup>7</sup> es como se describe anteriormente.

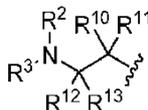
En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

- 40 En determinadas realizaciones, R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>9</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>9</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo,

metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>9</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es cada uno hidrógeno. En determinadas realizaciones, uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es hidrógeno y el otro es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> como se describe anteriormente.

- 5 En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen anteriormente; y R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido.

En la fórmula anterior para X<sup>1</sup>, los sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen anteriormente.

- 10 En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

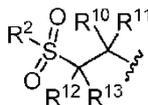
- 15 En determinadas realizaciones, R<sup>11</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>11</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>11</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>11</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

- 20 En determinadas realizaciones, R<sup>12</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>12</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>12</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>12</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

- 25 En determinadas realizaciones, R<sup>13</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>13</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>13</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>13</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.

- 30 En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>. En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es cada uno hidrógeno. En determinadas realizaciones, uno de R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y los restantes son hidrógeno. Por ejemplo, en algunos casos, uno de R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es metilo y los restantes son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son hidrógeno. En determinadas realizaciones, dos de R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son metilo y los restantes son hidrógeno. Por ejemplo, en algunos casos, dos de R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son metilo y los restantes son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son hidrógeno.

- 40 En determinadas realizaciones, X<sup>1</sup> tiene la fórmula:



en el que R<sup>2</sup> es como se describe anteriormente; y R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido.

En la fórmula anterior para X<sup>1</sup>, el sustituyente R<sup>2</sup> es como se describe anteriormente.

- 45 En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo). En determinadas realizaciones, R<sup>10</sup> es alquilo sustituido, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido o alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido.



algunos casos, R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son hidrógeno. En determinadas realizaciones, dos de R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son metilo y los restantes son hidrógeno. Por ejemplo, en algunos casos, dos de R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son metilo y los restantes son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> son hidrógeno. En algunos casos, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto es un dímero. En estas realizaciones, R<sup>1</sup> es R<sup>15</sup>, donde R<sup>15</sup> incluye un grupo conector y un segundo compuesto de fórmula (IIa) o (IIb). En determinadas realizaciones, el grupo conector es un grupo conector alquilo, tal como un grupo conector alquilo C<sub>1-10</sub>, o un grupo conector alquilo C<sub>1-8</sub>, o un grupo conector alquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo conector alquilo C<sub>1-3</sub>. En determinadas realizaciones, el grupo conector adhiere un primer compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) a un segundo compuesto de fórmula (IIa) o (IIb). En algunos casos, el primer compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) tiene un extremo del grupo conector adherido en la posición R<sup>1</sup>, y el otro extremo del grupo conector está adherido en la posición R<sup>1</sup> del segundo compuesto de fórmula (IIa) o (IIb). En estas realizaciones, los dos compuestos de fórmula (IIa) y/o (IIb) en el dímero están conectados entre sí en sus respectivas posiciones R<sup>1</sup> a través del grupo conector. En determinadas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico. En algunos casos, el compuesto es un dímero asimétrico. En determinadas realizaciones, dos compuestos de fórmula (IIa) están conectados entre sí en el dímero en sus respectivas posiciones R<sup>1</sup> a través del grupo conector. En determinadas realizaciones, dos compuestos de fórmula (IIb) están conectados entre sí en el dímero en sus respectivas posiciones R<sup>1</sup> a través del grupo conector.

En determinadas realizaciones, el grupo conector tiene la estructura:  $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-$ ,

en el que

n es un número entero de 1 a 6;

m es 0 o un número entero de 1 a 6;

y es 0 o 1; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-.

En determinadas realizaciones, n es un número entero de 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones, m es 0 o un número entero de 1 a 6. En determinadas realizaciones, m es 0 y, por tanto, la parte  $-(CH_2)_m-$  del grupo conector no está presente. En determinadas realizaciones, m es un número entero de 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

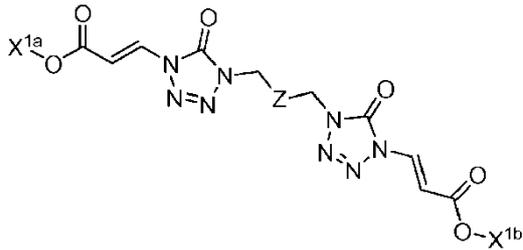
En determinadas realizaciones, y es 0 o 1. En determinadas realizaciones, y es 0 y, por tanto, Z no está presente. En determinadas realizaciones, y es 1 y, por tanto, Z está presente.

En determinadas realizaciones, Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-. En determinadas realizaciones, Z es O. En determinadas realizaciones, Z es NH. En determinadas realizaciones, Z es -O-P(O)(OH)-O-. En determinadas realizaciones, Z es S. En determinadas realizaciones, Z es S(O). En determinadas realizaciones, Z es SO<sub>2</sub>. En determinadas realizaciones, Z es -O-S(O)<sub>2</sub>-O-.

En determinadas realizaciones, n es 1, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 3, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 4, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 5, m es 0 e y es 0. En determinadas realizaciones, n es 6, m es 0 e y es 0.

En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es O. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es O. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es NH. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es NH. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es -O-P(O)(OH)-O-. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es -O-P(O)(OH)-O-. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es S. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es S. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es S(O). En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es S(O). En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es SO<sub>2</sub>. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es SO<sub>2</sub>. En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, y es 1 y Z es -O-S(O)<sub>2</sub>-O-. En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, y es 1 y Z es -O-S(O)<sub>2</sub>-O-.

En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1, e y es 1. Por tanto, en determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



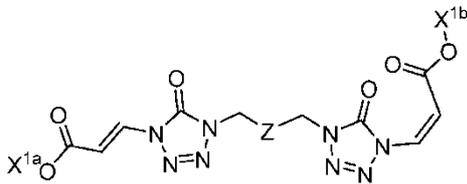
en el que

$X^{1a}$  y  $X^{1b}$  cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y un progrupo; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O),  $SO_2$  u -O-S(O) $_2$ -O-,

5 o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



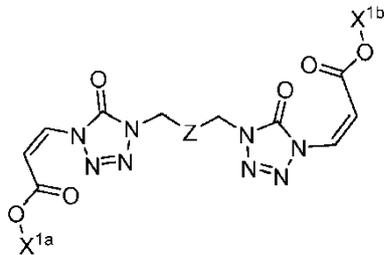
en el que

$X^{1a}$  y  $X^{1b}$  cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y un progrupo; y

10 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O),  $SO_2$  u -O-S(O) $_2$ -O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



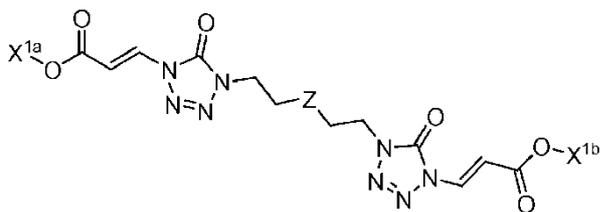
en el que

15  $X^{1a}$  y  $X^{1b}$  cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y un progrupo; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O),  $SO_2$  u -O-S(O) $_2$ -O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, n es 2, m es 2, e y es 1. Por tanto, en determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:

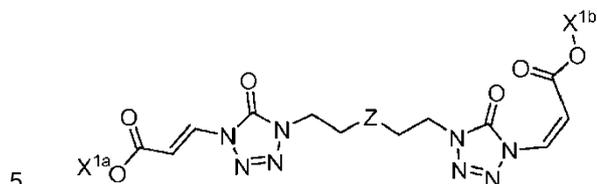


20

en el que

X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo; y  
 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O) SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-,  
 o una de sus sales o estereoisómeros.

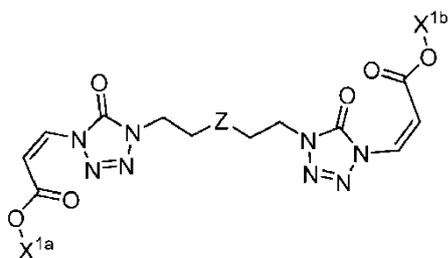
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en el que

X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo; y  
 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O) SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-,  
 o una de sus sales o estereoisómeros.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:

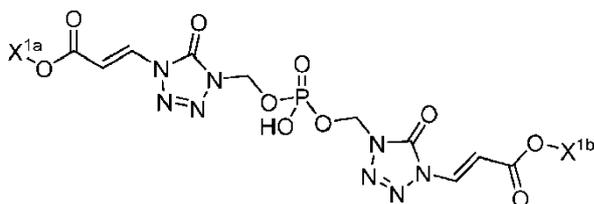


en el que

X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo; y  
 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O) SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-,

15 o una de sus sales o estereoisómeros.

En determinadas realizaciones, n es 1, m es 1 e y es 1. En una de dichas realizaciones, Z es un éster de fosfato y el compuesto tiene la fórmula:

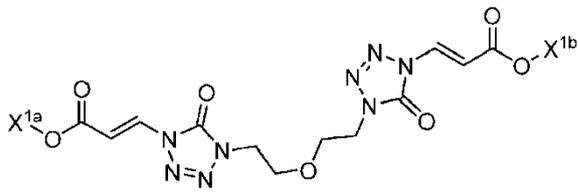
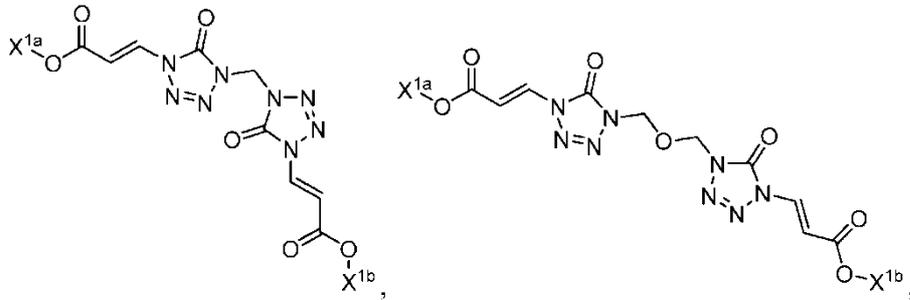


20 o una de sus sales, y en el que X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo.

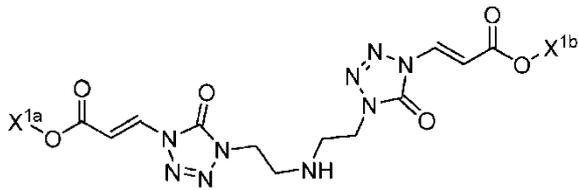
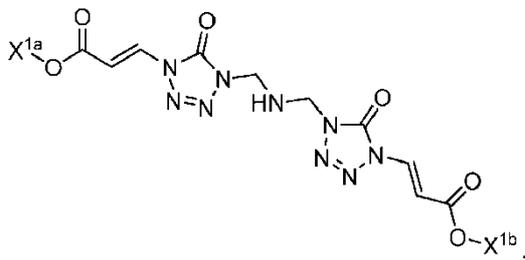
25 En determinadas realizaciones, X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo. En determinadas realizaciones, X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> es cada uno H. En determinadas realizaciones, uno de X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> es H, y el otro es alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo. En determinadas realizaciones, X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> es cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>. En estas realizaciones, los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> para X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> pueden ser iguales o diferentes. En determinadas realizaciones, X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> es cada uno un progrupo. En estas realizaciones, los progrupos para X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> pueden ser iguales o diferentes. En determinadas realizaciones, X<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y X<sup>1b</sup> es un progrupo. En determinadas realizaciones, X<sup>1a</sup> es un progrupo y X<sup>1b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. El progrupo para X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> se describen en mayor detalle anteriormente. Por ejemplo, el progrupo para X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno puede ser independientemente X<sup>1</sup> como se describe en mayor detalle anteriormente.

En determinadas realizaciones, Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-. En determinadas realizaciones, Z es O. En determinadas realizaciones, Z es NH. En determinadas realizaciones, Z es -O-P(O)(OH)-O-. En determinadas realizaciones, Z es S. En determinadas realizaciones, Z es S(O). En determinadas realizaciones, Z es SO<sub>2</sub>. En determinadas realizaciones, Z es -O-S(O)<sub>2</sub>-O-.

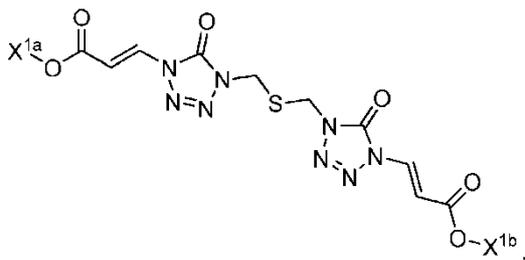
5 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (IIa) es un dímero seleccionado de los siguientes compuestos:

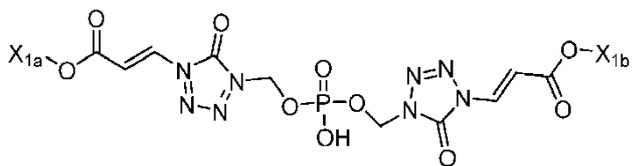
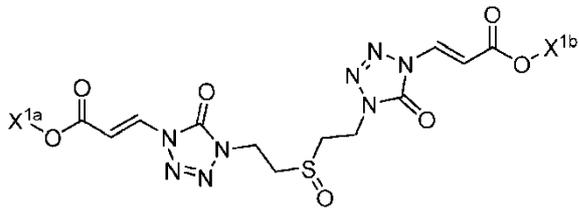
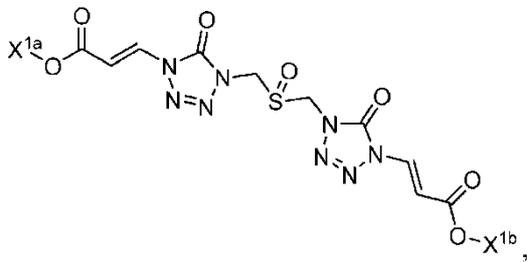
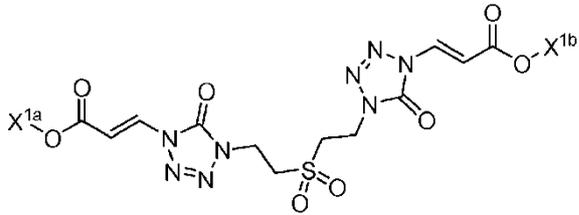
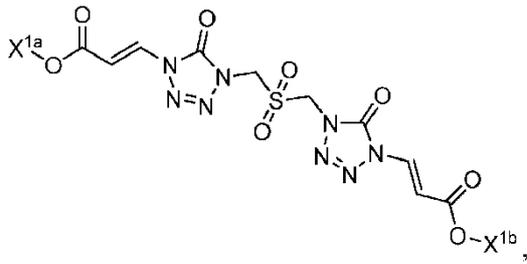
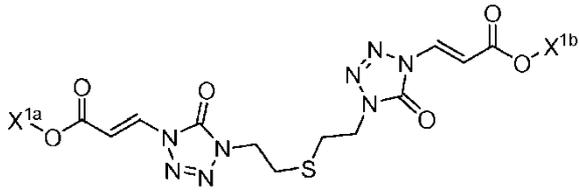


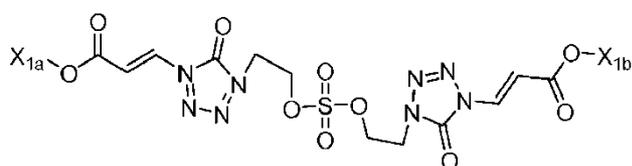
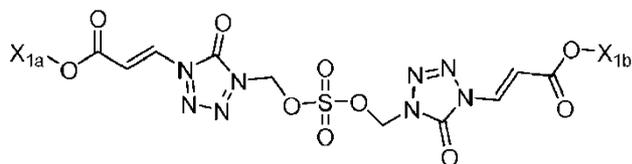
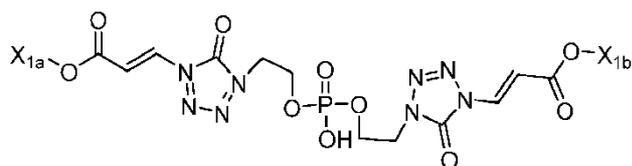
10



15







5

en los que X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> son como se describen anteriormente, o una de sus sales o estereoisómeros.

Por ejemplo, X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno puede seleccionarse independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo. En algunos casos, el progrupo para X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno puede ser independientemente X<sup>1</sup> como se describe en mayor detalle anteriormente.

- 10 En determinadas realizaciones, el grupo conector que conecta los dos compuestos de fórmula II en un dímero puede ser un grupo conector escindible. En algunos casos, la escisión del grupo conector en el dímero libera los restos de agente activo (por ejemplo, dos compuestos farmacéuticamente activos). Por ejemplo, un grupo conector escindible puede escindirse por hidrólisis de uno o más enlaces en el grupo conector que conecta el primer compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) al segundo compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) en el dímero. En algunas realizaciones, la escisión del grupo conector escindible puede producirse *in vivo*, por ejemplo, en el tubo gastrointestinal (por ejemplo, estómago, intestino delgado, intestino grueso, etc.), o un sitio deseado de acción del compuesto. En determinados casos, los compuestos que incluyen un grupo conector escindible pueden facilitar el suministro de las formas farmacéuticamente activas del compuesto en un sitio deseado de acción, o después de una cantidad deseada de tiempo después de la administración del dímero (por ejemplo, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación controlada y similares).
- 15
- 20

Se muestran realizaciones de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb) en las siguientes tablas.

Tabla 1

Compuesto	X <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>
1	-CH <sub>3</sub>	H
2	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
3	H	H
4	H	-CH <sub>3</sub>
5	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

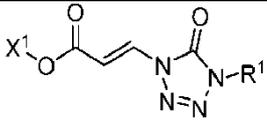
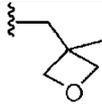
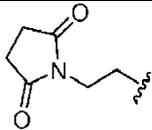
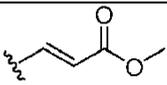
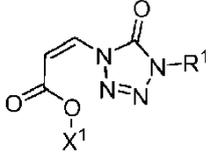
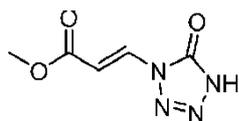
		
Compuesto	X <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>
7	-CH <sub>3</sub>	
8	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>
9	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
10	-CH <sub>3</sub>	-C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11	-CH <sub>3</sub>	-ciclopentilo
12	-CH <sub>3</sub>	4-tetrahidropiranilo
13	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
15	- <i>terc</i> -butilo	-CH <sub>3</sub>
16	-CH <sub>3</sub>	fenilo
17	-CH <sub>3</sub>	3-piridilo
18		-CH <sub>3</sub>
19	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
20	-CH <sub>3</sub>	
21	-CH <sub>3</sub>	ciclopropilo
24	-CH <sub>3</sub>	-CD <sub>3</sub>
25	-CH <sub>3</sub>	-CD(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
26	-CH <sub>3</sub>	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

Tabla 2

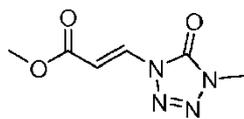
		
Compuesto	X <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>
22	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
23	<i>terc</i> -butilo	-CH <sub>3</sub>

Compuestos particulares divulgados en la presente memoria, y sus sales o solvatos o estereoisómeros, incluyen:  
 Compuesto 1: (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 2: (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 3: ácido (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrílico; Compuesto 4: ácido (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrílico; Compuesto 5: (*E*)-3-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 6: (*E*)-3-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 7: (*E*)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 8: (*E*)-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 9: (*E*)-3-(4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 10: Preparación de (*E*)-3-(4-(dimetilcarbamoil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 11: (*E*)-3-(4-ciclopentil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 12: (*E*)-3-(5-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 13: (*E*)-3-(4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 14: (*E*)-3-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 15: (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de *tert*-butilo; Compuesto 16: (*E*)-3-(5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 17: (*E*)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 18: (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo; Compuesto 19: (*E*)-3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 20: 3,3'-(5-oxo-1*H*-tetrazol-1,4(5*H*)-diil)(2*E*,2'*E*)-diacrilato de dimetilo; Compuesto 21: (*E*)-3-(4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 22: (*Z*)-3-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 23: (*Z*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de *tert*-butilo; Compuesto 24: (*E*)-3-(4-deuteriometil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo; Compuesto 25: (*E*)-3-(4-deuterioisopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo y Compuesto 26: (*E*)-3-(4-(2-(dimetilamino)etil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo.

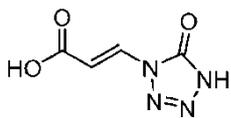
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



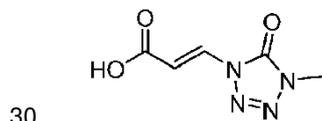
25 En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



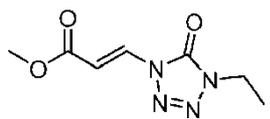
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



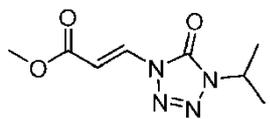
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



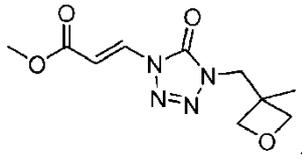
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



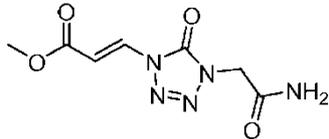
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



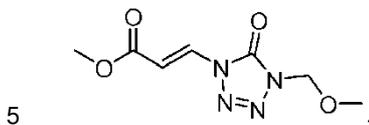
35 En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



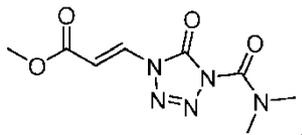
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



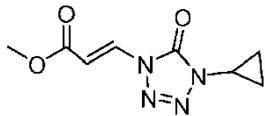
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



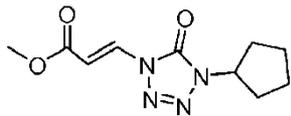
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



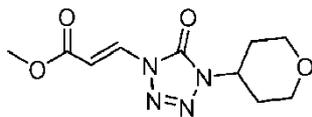
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



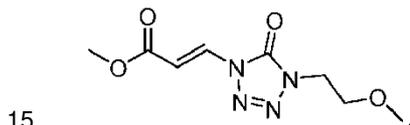
10 En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



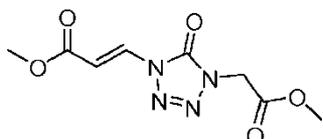
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



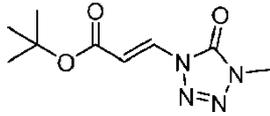
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



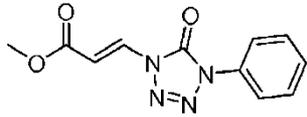
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



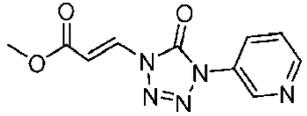
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

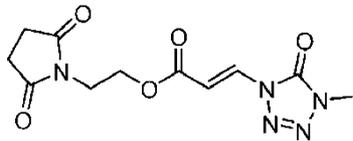


En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

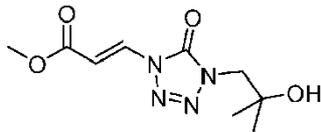


5

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

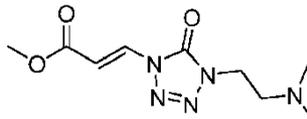


En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

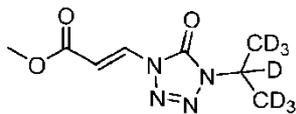


10

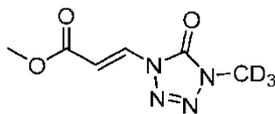
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

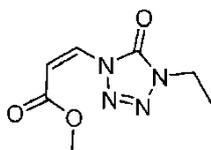


En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

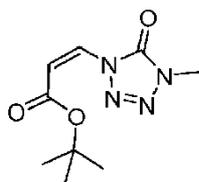


15

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



Los compuestos descritos 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,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ , 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 ( $^2\text{H}$ ; D) 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 %. En algunas realizaciones, uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más) átomos de hidrógeno de un grupo  $\text{R}^1$  de uno cualquiera de los presentes compuestos descritos en la presente memoria están sustituidos con un deuterio.

#### Composiciones farmacéuticas

En determinadas realizaciones, los compuestos divulgados son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, tal como una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. Por consiguiente, también se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto divulgado. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica que incluye un presente compuesto puede administrarse a un paciente en solitario, o en combinación con otros agentes activos complementarios. Por ejemplo, uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula I o fórmula II pueden administrarse a un paciente con o sin agentes activos complementarios. A modo de ejemplo, los agentes activos complementarios incluyen fumarato de dimetilo y fumarato de monometilo y sus sales. 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, dispersión secada por pulverización, liofilizado, comprimido, microcomprimidos, píldora, gránulo, cápsula, polvo, jarabe, elixir o cualquier otra forma galénica adecuada para su administración.

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.

Se describen formulaciones para composiciones farmacéuticas en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, por E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19.<sup>a</sup> 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, pueden 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.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para los métodos y composiciones divulgados pueden depender del modo particular de administración que se esté 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 plasmáticas.

- 5 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) 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) 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. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen 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 inorgánicos 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, ácido mandélico, 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, combinaciones de los mismos y similares. En determinadas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable incluye ácido fórmico. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales atóxicas de una forma de ácido libre de compuestos de acuerdo con la fórmula I o fórmula II. Dichas sales se obtienen de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, combinaciones de las mismos y similares. Ejemplos de sales son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales de los compuestos actualmente divulgados pueden obtenerse de bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyendo, aunque sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (sal "Tris"), dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, combinaciones de las mismas y similares. Se describen sales farmacéuticamente aceptables adicionalmente en S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 y Remington's Pharmaceutical Sciences, 19.<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1995.

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 arábica, 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 de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes y agentes aromatizantes. Dichas preparaciones pueden usarse para administración oral.

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 intravítrea, 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) 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 administrar mediante inhalación. Un presente compuesto puede formularse en gases propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

5 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 supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, Carbowax y polietilenglicoles, que se funden a temperatura corporal, aunque son sustancialmente sólidos a temperatura ambiente.

10 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.

15 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  
20 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  
25 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  
30 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.

Un compuesto divulgado puede administrarse en solitario, como la única especialidad farmacéutica activa, o en combinación con uno o más compuestos adicionales de la presente divulgación o junto con otros agentes. 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.  
35  
40

#### Métodos de administración

Los presentes compuestos encuentran uso para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, tal como una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. 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.  
45

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 prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno  
50 en un sujeto, tal como una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. De forma ideal, 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 del sujeto.  
55

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 CE<sub>50</sub> de un compuesto aplicable divulgado en la presente memoria.

5 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. En determinados casos, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. En determinados casos, la enfermedad o trastorno es psoriasis, tal como psoriasis en placas. En determinados casos, la enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple. 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 (por ejemplo, corticoesteroides) o radioterapia (por ejemplo, fototerapia). La expresión "administración en combinación con" se refiere tanto a la administración simultánea como a la secuencial de los agentes activos.

### 30 Métodos de tratamiento

Los presentes compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno, tal como una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio, en un sujeto que necesita tratamiento. En determinados casos, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. En determinados casos, la enfermedad o trastorno es psoriasis, tal como psoriasis en placas. En determinados casos, la enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple. Otras enfermedades que pueden tratarse con los compuestos divulgados en la presente memoria incluyen hipertensión arterial pulmonar (HAP), esteatohepatitis no alcohólica y alcohólica, lesión cerebral por traumatismo, exposición a radiación y exposición a agente químicos tóxicos tales como cianuro.

Por consiguiente, se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de un presente compuesto, incluyendo una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para tratar la inflamación. Por ejemplo, se describe en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto. En determinadas realizaciones, el método incluye administrar al sujeto (por ejemplo, paciente) un compuesto de la presente divulgación, o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros.

Además, se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un presente compuesto, incluyendo una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para tratar la enfermedad autoinmunitaria. Por ejemplo, se describe en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto. En determinadas realizaciones, el método incluye administrar al sujeto (por ejemplo, paciente) un compuesto de la presente divulgación, o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros.

50 En algunas realizaciones, los presentes compuestos son resistentes a la degradación *in vivo*. En determinadas realizaciones, el presente compuesto es estable *in vivo*. En determinados casos, el compuesto incluye un grupo R<sup>1</sup> (por ejemplo, como se describe en la presente memoria) que se adhiere a un anillo central de tetrazolona del compuesto mediante un enlace covalente que no se escinde *in vivo*. En determinados casos, el presente compuesto tiene una semivida *in vivo* prolongada, por ejemplo, una semivida de 4 horas o más, tal como 6 horas o más, 8 horas o más, 12 horas o más, 1 día o más, 2 días o más, 3 días o más, 4 días o más, 5 días o más, 6 días o más, 1 semana o más, 2 semanas o más, 4 semanas o más, o incluso más. Como se usa en la presente memoria, la expresión "semivida *in vivo*" se refiere al tiempo que tarda la concentración en el plasma sanguíneo de una sustancia de interés en alcanzar la mitad de su valor en situación de equilibrio.

- Las enfermedades o afecciones para su tratamiento de acuerdo con la presente divulgación incluyen, aunque sin limitación, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y artritis. Por ejemplo, las enfermedades o afecciones para su tratamiento de acuerdo con la presente divulgación incluyen, aunque sin limitación, enfermedades inmunológicas, autoinmunitarias y/o
- 5 inflamatorias incluyendo: psoriasis tal como psoriasis en placas; asma; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) tales como bronquitis, enfisema, así como otros trastornos pulmonares tales como asbestosis, neumoconiosis y neoplasias pulmonares; artritis tal como artritis inflamatoria, incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil (artritis idiopática juvenil), artritis psoriásica, y espondilitis anquilosante que produce inflamación articular; insuficiencia cardiaca incluyendo insuficiencia ventricular izquierda, infarto de miocardio y angina de pecho;
- 10 enfermedades mitocondriales y neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), retinopatía pigmentosa y encefalomiopatía mitocondrial; rechazo de trasplante; enfermedades autoinmunitarias incluyendo esclerosis múltiple, isquemia y lesión por reperfusión, daño genómico inducido por AGE; enfermedades inflamatorias del intestino (EII) tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y enfermedades mediadas por NF-κB.
- 15 Enfermedades o afecciones adicionales para su tratamiento de acuerdo con la presente divulgación incluyen, aunque sin limitación, reuma, granuloma anular, lupus, carditis autoinmunitaria, eccema, sarcoidosis y enfermedades autoinmunitarias incluyendo encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, penfigoide ampolloso, enfermedad de Behcet,
- 20 enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes *mellitus* de tipo I, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Kawasaki, neuropatía de IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, lupus eritematoso, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, morfea, esclerosis múltiple, miastenia grave, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esquizofrenia, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener.
- Enfermedades o afecciones adicionales para su tratamiento de acuerdo con la presente divulgación incluyen, aunque sin limitación, necrobiosis lipídica, granuloma anular, sarcoidosis, alopecia areata, queilitis granulomatosa,
- 30 aftas bucales recurrentes, uveítis crónica no infecciosa, pitiriasis roja pilar, granuloma de gigantocitos elastolítico anular y similares. Enfermedades o afecciones para su tratamiento de acuerdo con la presente divulgación también incluyen corea de Huntington, malaria, VIH, trastornos neurodegenerativos asociados al VIH, asma bronquial, infarto de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, queratitis por VHS1 e inmunosupresión debida a trasplante de órganos.
- 35 En determinadas realizaciones, los presentes compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno, tal como trastorno proliferativos celulares. Los trastornos proliferativos celulares tratables con el presente compuesto divulgado en la presente memoria se refieren a cualquier trastorno caracterizado por proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la capacidad de invasión tisular o metástasis, pueden abordarse usando los
- 40 métodos descritos en la presente memoria. Los trastornos proliferativos celulares incluyen una diversidad de cánceres incluyendo, entre otros, cáncer de mama, cáncer de colon, melanoma, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, carcinoma pulmonar escamocelular y adenocarcinoma.
- Los compuestos de la presente divulgación también pueden encontrar uso como herramientas de investigación. Por consiguiente, la presente 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 que tienen uso para tratar una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio en un sujeto.
- 45 Realizaciones 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. Por ejemplo, realizaciones incluyen el uso de un compuesto de la presente divulgación o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para la fabricación de un medicamento; por ejemplo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. En algunos casos, 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 autoinmunitaria, tal como esclerosis múltiple. 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 inflamatorio, tal como psoriasis. Anteriormente se analizan enfermedades o afecciones adicionales para su tratamiento de acuerdo con la presente divulgación.
- 50
- 55
- 60 Caracterización de propiedades funcionales

Lo siguiente son ejemplos de ensayos útiles en la caracterización de actividades de un compuesto de la presente divulgación.

#### A. *In vitro*

##### 1. Ensayo de reducción de glutatión

5 Los presentes compuestos ejercen sus efectos terapéuticos actuando como un aceptador de Michael para grupos tiol reactivos *in vivo*. Véase, por ejemplo, Lehmann *et al.* Dimethylfumarate Induces Immunosuppression via Glutathione Depletion and Subsequent Induction of Heme Oxygenase 1, *Journal of Investigative Dermatology* (2007) 127, 835-845. Por consiguiente, los presentes compuestos pueden evaluarse *in vitro* por reacción con glutatión de la siguiente manera:

10 Una mezcla de fumarato de dimetilo (5,2 mg, 3,6 mmol) y glutatión reducido (22,4 mg, 7,3 mmol; 2 equiv.) en *d*<sub>6</sub>-DMSO (1,2 ml) se combinaron en un vial con tapón de rosca y la mezcla se agitó a 35 °C (con el tapón asegurado de forma fija). Se retiraron alícuotas de muestra en puntos temporales intermitentes y se tomó una RMN de <sup>1</sup>H [nota: después del análisis por RMN de <sup>1</sup>H, la muestra puede devolverse al vial calentado y continuarse la reacción]. La RMN de <sup>1</sup>H indica mayoría de reacción con glutatión (por adición de Michael al doble enlace) después de 3 h, y  
15 reacción completa en 27 h.

La reacción anterior se repitió usando fumarato de monometilo (11,4 mg, 8,8 mmol) y glutatión reducido (55,5 mg, 18,0 mmol) en *d*<sub>6</sub>-DMSO (3,0 ml) a 35 °C. Según se considera por RMN de <sup>1</sup>H, se observó mayoría de reacción en 27 h.

20 La reacción anterior se repitió usando (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (6,2 mg, 3,6 mmol) y glutatión reducido (22,4 mg, 7,2 mmol) en *d*<sub>6</sub>-DMSO (1,2 ml) a 35 °C. Según se considera por RMN de <sup>1</sup>H, se observó mayoría de reacción en 30 h.

La reacción anterior se repitió usando (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (6,6 mg, 3,6 mmol) y glutatión reducido (22,4 mg, 7,2 mmol) en *d*<sub>6</sub>-DMSO (1,2 ml) a 35 °C. Según se considera por RMN de <sup>1</sup>H, se observó mayoría de reacción en 30 h.

25 En todos los casos anteriores, la desaparición de las señales del protón alqueno del material de partida se usa para determinar el grado de reacción de Michael con glutatión.

Como entendería un experto en la materia, los experimentos anteriores pueden repetirse variando los equivalentes de glutatión reducido (de 0,5 a 2 equivalentes); las reacciones también pueden desarrollarse en una mezcla de *d*<sub>6</sub>-DMSO y D<sub>2</sub>O; y la temperatura de la reacción también puede variarse de temperatura ambiente a 35 °C (usándose 30 35 °C para imitar la temperatura corporal). Como se usa en la presente memoria "mayoría de reacción" significa una reducción de más de un 50 % en la señal del protón alqueno observada por RMN de <sup>1</sup>H.

Pueden usarse otros ensayos *in vitro* bien conocidos por los expertos en la materia para demostrar la eficacia antiinflamatoria de los presentes compuestos. Por ejemplo, determinados compuestos bloquearon la producción de la citocina inflamatoria IL-23 en células THP1 estimuladas con LPS.

#### 35 B. *In vivo*

##### 1. Ensayo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental en ratón

La eficacia *in vivo* de un compuesto hacia enfermedades autoinmunitarias puede demostrarse en un modelo de ratón de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE).

40 *Descripción del modelo:* La EAE es un modelo de esclerosis múltiple (EM), una enfermedad autoinmunitaria del SNC que está causada por infiltración de células inmunitarias de la materia blanca del SNC. La inflamación y posterior destrucción de la mielina provocan parálisis progresiva. Como la enfermedad humana, la EAE está asociada con activación periférica de linfocitos T autorreactivos con las proteínas de mielina, tal como la proteína básica de mielina (MBP), la proteína proteolipídica (PLP) o la proteína oligodendrocítica de mielina (MOG). Los linfocitos T específicos de neuroantígeno activados pasan la barrera hematoencefálica, dando lugar a infiltración focal de linfocitos  
45 monomorfonucleares y desmielinización. La EAE puede inducirse en cepas de ratones susceptibles mediante inmunización con proteínas específicas de mielina en combinación con adyuvante. En el modelo de ratón SJL usado en estos estudios, es evidente la parálisis de las extremidades posteriores y la cola en el día 10 después de la inmunización, el pico de gravedad de la enfermedad puede observarse entre los días 10 y 14, y puede observarse un ciclo de remisión espontánea parcial seguida de recidiva hasta el día 35. Los resultados pueden demostrar el  
50 potencial de un compuesto de suprimir la gravedad de la enfermedad y prevenir la recidiva de los síntomas de la enfermedad que puede ser el resultado de liberación de citocinas mediada por FcγR desde las células inmunitarias.

*Protocolo del estudio:* En el modelo murino SJL de EAE, cada ratón se sensibiliza con proteína proteolipídica (PLP)/adyuvante completo de Freund (CFA). (150 µg de PLP<sub>139-151</sub> con 200 µg de CFA en 0,05 ml de homogeneizado en cuatro sitios del flanco posterior para un total de 0,2 ml de emulsión se usa para inducir EAE). En

un protocolo de supresión, se administra vehículo o diversas dosis de un compuesto de ensayo mediante sonda oral empezando en el día de la inmunización (día 0). En el protocolo de tratamiento, al inicio de la enfermedad, los animales se separan para conseguir grupos con una puntuación clínica media similar en el inicio y se les administra vehículo o diversas frecuencias de dosis de compuestos de ensayo mediante sonda oral. En ambos protocolos, las puntuaciones clínicas se supervisan diariamente, y los pesos corporales se miden dos veces a la semana.

*Determinación de los resultados:* En 10 días después de la inmunización con PLP, los ratones SJL pueden desarrollar EAE clínica, como se evidencia por un aumento en sus puntuaciones clínicas medias. La puntuación de parálisis puede aumentar gradualmente en los animales tratados con vehículo solamente desde el día de la inmunización (día 0), y en el día 14 la puntuación media puede alcanzar un pico de aproximadamente 5,1. En el pico de la enfermedad (por ejemplo, día 14), la puntuación clínica media en los animales tratados una vez al día o dos veces al día puede reducirse significativamente. En el día 16, los animales pueden mostrar una remisión parcial de la gravedad clínica media, que es una característica del modelo SJL. Las puntuaciones clínicas inferiores en animales tratados dos veces al día con un compuesto de ensayo pueden seguir siendo significativas durante todo el experimento hasta que los animales se sacrifican en el día 30. Estas puntuaciones inferiores durante todo el periodo de tratamiento se reflejan en el índice acumulado de enfermedad (CDI) significativamente inferior y el aumento en el índice acumulado de peso (CWI).

Los ratones SJL tratados con un compuesto de ensayo al inicio de la enfermedad (por ejemplo, día 11) pueden mostrar una disminución significativa en el CDI. Además, puede haber una disminución en el número de recidivas en los animales tratados con un compuesto de ensayo en comparación con el número de recidivas en los animales tratados con vehículo.

## 2. Modelo animal de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental

La eficacia terapéutica *in vivo* de un compuesto para tratar enfermedades autoinmunitarias, tales como esclerosis múltiple, puede evaluarse en un modelo animal de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE).

*Animales e inducción de EAE:* Se inmunizan ratones C57BL/6 hembra, de 8-10 semanas de edad por vía subcutánea en los flancos y la región interescapular con 200 µg de péptido glucoproteínico oligodendrocítico de mielina (MOG<sub>35-55</sub>) emulsionado (relación volumétrica 1:1) con adyuvante completo de Freund (CFA) (que contenía 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis*). La emulsión se prepara mediante el método de extrusión en jeringa con dos jeringas Luer-Lock de vidrio conectadas mediante una llave de paso de 3 trayectorias. A los ratones también se les administra una inyección intraperitoneal de 200 ng de toxina tosferínica en el día de inmunización y en el día dos después de la inmunización. Los ratones se pesan y examinan diariamente para los signos clínicos de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE). Se proporciona alimento y agua *ad libitum* y, una vez los animales empiezan a mostrar enfermedad, se proporciona alimento en el fondo de la jaula.

*Protocolo de tratamiento:* Se administran disoluciones que contienen diversas concentraciones de un compuesto de ensayo por sonda oral dos veces al día a diferentes grupos de tratamiento partiendo del día 3 después de la inmunización hasta la finalización. Se disuelve dexametasona en tampón PBS 1x (1 mg/kg) y se administra por vía subcutánea una vez al día.

*Evaluación clínica:* Los ratones se puntúan diariamente empezando en el día 7 después de la inmunización. La escala de puntuación clínica es como sigue: 0 = normal; 1 = cola flácida o debilidad en las extremidades posteriores (definida por resbalones de las patas entre las barras de la parte superior de la jaula mientras caminan); 2 = cola flácida y debilidad en las extremidades posteriores; 3 = parálisis parcial en las extremidades posteriores (definida como ausencia de carga de peso en las extremidades posteriores, pero aún puede mover una o ambas extremidades posteriores en alguna medida); 4 = parálisis completa de las extremidades posteriores; 5 = estado moribundo (incluye parálisis de las extremidades anteriores) o muerte. En algunas realizaciones, el compuesto 1 ((E)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acrilato de metil) previene significativamente el inicio de la parálisis patológica cuando se dosifica a 60 mg/kg empezando en el día de inmunización.

## 3. Modelo animal para evaluar la eficacia terapéutica en el tratamiento de psoriasis

La eficacia terapéutica *in vivo* de un compuesto para tratar la psoriasis puede evaluarse en un modelo animal experimental. Por ejemplo, el modelo de ratón con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) puede usarse para evaluar la eficacia de compuestos para tratar la psoriasis en seres humanos.

Los ratones SCID se usan como destinatarios de tejido. Se trasplanta una biopsia por cada voluntario normal o psoriásico en la superficie dorsal de un ratón destinatario. El tratamiento se inicia de 1 a 2 semanas después del trasplante. Los animales con los trasplantes de piel humana se dividen en grupos de tratamiento. Los animales se tratan dos veces al día durante 14 días. Al final del tratamiento, se toman fotografías de los animales y después se sacrifican. El tejido humano trasplantado junto con la piel de ratón circundante se retira quirúrgicamente y se fija en formol al 10 % y se obtienen muestras para microscopía. Se mide el grosor epidérmico. Se tiñen secciones de tejido con un anticuerpo contra el antígeno Ki-67 asociado a la proliferación y con un anticuerpo monoclonal anti-CD3<sup>+</sup> humano para detectar linfocitos T humanos en el tejido trasplantado. Las secciones se exploran con anticuerpos contra c-myc y β-catenina. Una respuesta positiva al tratamiento se refleja por una reducción en el grosor epidérmico

promedio de los trasplantes de piel psoriásica. Una respuesta positiva también se asocia con una expresión reducida de Ki-67 en queratinocitos.

#### 4. Modelo animal para evaluar la eficacia terapéutica en el tratamiento de esclerosis múltiple

5 La eficacia terapéutica *in vivo* de un compuesto para tratar la esclerosis múltiple puede evaluarse en un modelo animal experimental.

Los experimentos se realizan en ratones C57BL/6 hembra de 4-6 semanas de edad y que pesan 17-20 g. La encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) se induce activamente usando péptido 35-55 glucoproteínico oligodendrocítico de mielina sintético  $\geq 95\%$  puro (MOG<sub>35-55</sub>, MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK) (SEQ ID NO: 1). Cada mouse se anestesia y recibe 200  $\mu\text{g}$  de péptido MOG y 15  $\mu\text{g}$  de extracto de saponina de corteza de quillay emulsionado en 100  $\mu\text{l}$  de disolución salina tamponada con fosfato. Un volumen de 25  $\mu\text{l}$  se inyecta por vía subcutánea sobre cuatro zonas del flanco. A los ratones se les inyecta por vía intraperitoneal 200 ng de toxina toserínica en 200  $\mu\text{l}$  de PBS. Se administra una segunda inyección idéntica de toxina toserínica después de 48 h.

Se administra un compuesto de ensayo a dosis variables. Los animales de control reciben 25  $\mu\text{l}$  de DMSO. El tratamiento diario se prolonga desde el día 26 hasta el día 36 después de la inmunización. Se obtienen puntuaciones clínicas diariamente desde el día 0 después de la inmunización hasta el día 60. Los signos clínicos se puntúan usando el siguiente protocolo: 0, sin signos detectables; 0,5, flaccidez distal en la cola, aspecto encorvado y comportamiento tranquilo; 1, cola completamente flácida; 1,5, cola flácida y debilidad en las extremidades posteriores (marcha inestable y poco agarre con las extremidades posteriores); 2, parálisis unilateral parcial de las extremidades posteriores; 2,5, parálisis bilateral de las extremidades posteriores; 3, parálisis bilateral completa de las extremidades posteriores; 3,5, parálisis completa de las extremidades posteriores y parálisis unilateral de las extremidades anteriores; 4, parálisis total de las extremidades posteriores y las extremidades anteriores.

La inflamación y desmielinización se evalúan mediante histología en secciones del SNC de ratones con EAE. Los ratones se sacrifican después de 30 o 60 días y se retiran las médulas espinales completas y se colocan en disolución de sacarosa 0,32 M a 4 °C durante una noche. Se preparan y seccionan los tejidos. Se usa tinte azul rápido Luxol para observar las zonas de desmielinización. Se usa tinción con hematoxilina y eosina para resaltar las zonas de inflamación tiñendo de forma oscura los núcleos de los linfocitos monomorfonucleares. Las células inmunitarias teñidas con H&E se cuentan sin conocer su identidad en un microscopio óptico. Las secciones se separan en materia gris y blanca y cada sector se cuenta manualmente antes de combinarlo para dar un total para la sección. Los linfocitos T se inmunomarcán con anticuerpo monoclonal anti-CD3<sup>+</sup>. Después de lavarlas, las secciones se incuban con anticuerpo secundario de cabra anti-HRP de rata. Las secciones entonces se lavan y se tiñen con contraste con verde de metilo. Los esplenocitos aislados de ratones a los 30 y 60 días después de la inmunización se tratan con tampón de lisis para retirar los eritrocitos. Las células entonces se resuspenden en PBS y se cuentan. Las células a una densidad de aproximadamente  $3 \times 10^6$  células/ml se incuban durante una noche con 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de péptido MOG. Los sobrenadantes de las células estimuladas se ensayan para los niveles de proteína IFN- $\gamma$  usando un sistema de inmunoensayo de IFN- $\gamma$  de ratón apropiado.

#### Aplicaciones de investigación

Como los presentes compuestos encuentran uso para el tratamiento de enfermedades y trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, dichos compuestos también son útiles como herramientas de investigación. La presente divulgación también proporciona un método para usar los presentes compuestos como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o muestra, o para descubrir nuevos compuestos químicos que puedan usarse para el tratamiento de enfermedades y trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, tales como psoriasis o esclerosis múltiple.

La divulgación proporciona un método de estudio de un sistema biológico o muestra que se sabe que está asociado con una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio, comprendiendo 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 la eficacia del compuesto sobre el tratamiento de la muestra biológica.

Puede emplearse cualquier muestra biológica adecuada en dichos estudios, que pueden 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.

Cuando se usa como herramienta de investigación, una muestra biológica típicamente se pone en contacto con una cantidad farmacéuticamente 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, es decir, una cantidad farmacéuticamente eficaz.

5 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 útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. 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 presentes compuestos para identificar aquellos compuestos de ensayo que tiene aproximadamente actividad igual o superior, si la tienen. Por ejemplo, los datos de  
10  $CE_{50}$  de un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de  $CE_{50}$  de un presente compuesto para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos de ensayo que tienen una  $CE_{50}$  aproximadamente igual o superior a la de un presente compuesto, si la tienen.

15 Esto 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; donde 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). Los ensayos que pueden usarse para la generación de datos de comparación se divulgan en la presente memoria, tales como los ensayos de EAE en ratón.  
20

#### 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).  
25

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 realizaciones, los compuestos divulgados se purifican mediante cromatografía en gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2.<sup>a</sup> 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

35 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.<sup>a</sup> 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 pueden retirarse en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.  
40  
45

Los presentes compuestos pueden sintetizarse mediante una diversidad de diferentes rutas sintéticas usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Todos los compuestos descritos en la presente memoria (incluyendo los profármacos) pueden prepararse por adaptación de estos métodos.

50 Ejemplos de rutas sintéticas que pueden usarse para sintetizar los compuestos divulgados en la presente memoria se describen en los ejemplos a continuación.

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.).

55 Aunque los esquemas sintéticos analizados en la presente memoria 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*.

5 Pueden prepararse profármacos, como se describe en la presente memoria, por modificación rutinaria de los métodos descritos en la presente memoria. 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 conocidas.

10 En determinadas realizaciones, en los métodos anteriores, el método incluye además separar los isómeros con una técnica de resolución. En determinadas realizaciones, en los métodos anteriores, el método incluye además separar los isómeros con cromatografía quiral. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un método para preparar un compuesto ópticamente activo.

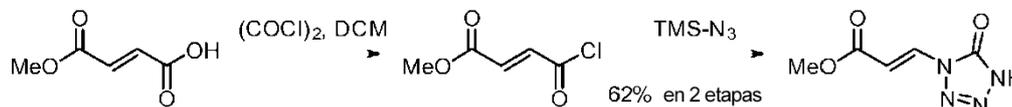
15 En algunas realizaciones, los métodos anteriores incluyen además la etapa de formar una sal de un compuesto divulgado en la presente memoria. Realizaciones se refieren a los otros procesos descritos en la presente memoria, y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en la presente memoria.

### Ejemplos

20 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 ser limitantes ni están destinados a representar que los siguientes experimentos son todos o los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos por garantizar 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.

#### Ejemplo 1: Preparación de compuestos

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



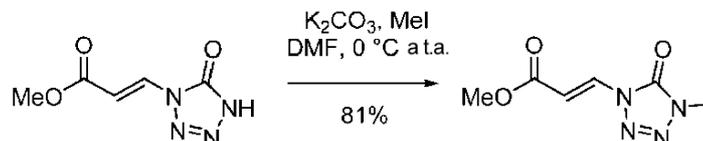
30 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 15,2 ml, 30,3 mmol) durante 2-3 min a una suspensión agitada de fumarato de monometilo (2,63 g, 20,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, después 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 de la mezcla de reacción indicó que no quedaba ácido. La mezcla se concentró al vacío y se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) al residuo y la mezcla se concentró al vacío una vez más para dejar el cloruro de ácido, que se usó directamente en la etapa de formación de tetrazolona (rendimiento supuestamente cuantitativo = 3,0 g). Una nota de seguridad para el procedimiento: Los compuestos de azida son potencialmente explosivos. Esta reacción se realizó detrás de un escudo contra explosiones.

40 Se añadió azidotrimetilsilano (16,1 ml, 121,2 mmol) en una porción al cloruro de ácido del procedimiento anterior (3,0 g, 20,2 mmol) a temperatura ambiente (se apreció 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. Después 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  $\text{NaHCO}_3$  saturado (150 ml) al residuo. Se formó un sólido y la mezcla se filtró. La torta de filtro se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (350 ml) y después se combinó con la capa de  $\text{NaHCO}_3$  saturado del filtrado. Se añadió EtOAc (150 ml) al sistema acuoso combinado y la mezcla se acidificó hasta aproximadamente 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 sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto (2,6 g; aproximadamente un 90 % de pureza del producto deseado). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:0 a 9:1) como eluyente para dar el producto (2,14 g, 62 % en 2 etapas) como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  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) RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  165,7, 149,8, 132,3, 106,3, 51,9;  $m/z = 169,34$  [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^+$ ; EMAR (IE): [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  calculado para  $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$   $m/z$  171,0518, encontrado 171,0522.

La reacción anterior puede aumentarse de escala sin pérdida de rendimiento. La etapa de formación de tetrazolona con TMS- $\text{N}_3$  también puede realizarse en disolventes tales como 1,4-dioxano, sin pérdida de rendimiento. Además,

después de la purificación por cromatografía en columna, el producto de tetrazolona puede valorarse con MeOH y filtrarse, si se requiere.

Preparación de (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo

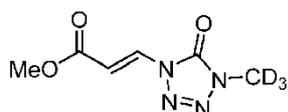


- 5 Se añadió  $K_2CO_3$  (1,92 g, 14,0 mmol) en una porción a una mezcla agitada de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (0,95 g, 5,6 mmol) y yodometano (0,7 ml, 11,2 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La CL/EM indicó reacción completa, de modo que la mezcla se vertió en  $H_2O$  (150 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas acuosa y orgánica se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las
- 10 capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto, que se cargó en seco en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/EtOAc (1:0 a 1:1) como eluyente para dar el producto deseado (834 mg, 81 %) como un sólido. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,88 (dd,  $J = 14,4, 0,6$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s, 3H); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166,2, 148,7, 132,2, 108,6, 52,2, 31,6;  $m/z$  = sin ion original por CL/EM o EMAR.
- 15

La reacción anterior puede aumentarse de escala sin pérdida de rendimiento.

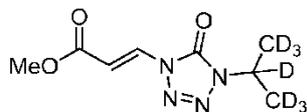
Los siguientes compuestos también pueden prepararse usando el método anterior. Cada reacción utilizó (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (170 mg, 1,0 mmol), agente de alquilación (2 mmol) y  $K_2CO_3$  (346 mg, 2,5 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente (sin enfriamiento previo hasta 0 °C).

- 20 Preparación de (*E*)-3-(4-deuteriometil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



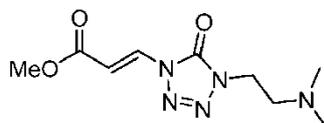
- El producto (159 mg, 85 %) se aisló como un sólido después de cromatografía en columna [hexanos/EtOAc (1:0 a 3:2) como eluyente]. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,90 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166,2, 148,7, 132,2, 108,6, 52,2 (nota: no se observó  $^{13}C$  de  $CD_3$ , o se observó señal débil, en las condiciones de adquisición de RMN de  $^{13}C$ );  $m/z = 188,20$  [ $M+H$ ] $^+$ ; EMAR (IE): [ $M+MeCN+H$ ] $^+$  calculado para  $C_6H_5D_3N_4O_3+MeCN$   $m/z$  229,1128, encontrado 229,1138.
- 25

Preparación de (*E*)-3-(4-(2-(dimetilamino)etil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



- La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 h. El producto (60 mg, 27 %) se aisló como un aceite después de cromatografía en columna [hexanos/EtOAc (1:0 a 3:2) como eluyente]. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,91 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166,2, 147,9, 132,3, 108,3, 52,1 (nota: no se observó  $^{13}C$  de  $CD_3$  (x 2), o  $CD$ , o se observaron señales débiles, en las condiciones de adquisición de RMN de  $^{13}C$ );  $m/z = 220,21$  [ $M+H$ ] $^+$ ; EMAR (IE): [ $M+H+MeCN$ ] $^+$  calculado para  $C_8H_5D_7N_4O_3+MeCN$   $m/z$  261,1693, encontrado 261,1703.
- 30

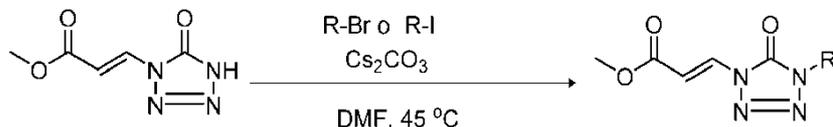
- 35 Preparación de (*E*)-3-(4-(2-(dimetilamino)etil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



- La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 h. El producto (60 mg, 25 %) se aisló como un sólido después de cromatografía en columna [DCM/ $NH_3$  2 N en MeOH (1:0 a 95:5) como eluyente]. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,90 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,07 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,74 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,28 (s, 6H); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$
- 40

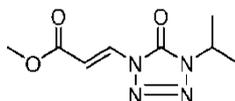
166,3, 148,6, 132,3, 108,5, 56,9, 52,2, 45,4, 43,2;  $m/z = 242,17$   $[M+H]^+$ ; EMAR (IE):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_9H_{15}N_5O_3$   $m/z$  242,1253, encontrado 242,1250.

Procedimiento general para la alquilación de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo con alquilyoduros o alquilbromuros que dan lugar a (*E*)-3-(4-alquil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



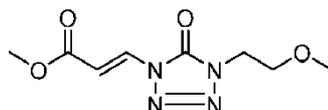
Una mezcla en agitación de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (1 equiv.), alquilyoduro o alquilbromuro correspondiente (1,3 equiv.),  $Cs_2CO_3$  (1,1 equiv.) y DMF seca (1 ml/1 mmol) en un vial con tapón a rosca se calentó a 45 °C durante 4 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc/ $H_2O$  y se separó la capa orgánica. Tras la extracción de la capa acuosa con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (3 ml) sucesivamente, se agitaron sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron mediante evaporador rotatorio al vacío. La purificación cromatográfica en columna de gel de sílice (Combiflash Teledyne® con columna de gel de sílice RediSep®) del concentrado en bruto así obtenido proporcionó (*E*)-3-(4-alquil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilatos de metilo. Los siguientes análogos también pueden prepararse de manera similar a como se describe en la presente memoria.

15 Compuesto 6: (*E*)-3-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



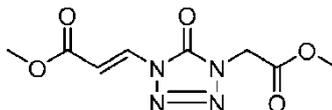
RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,87 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,50 (sept.,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,50 (d,  $J = 6,8$  Hz, 7H). RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166,31, 148,01, 132,35, 108,47, 52,21, 49,03, 21,20. CL/EM: tr 4,62 min (B), pureza 98 %, EM (m/e) 213 ( $MH^+$ ).

20 Compuesto 13: (*E*)-3-(4-(2-metoxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



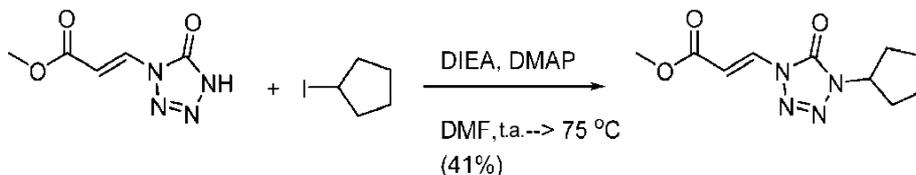
RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,87 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,16 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,35 (s, 3H). RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166,04, 148,43, 132,11, 108,44, 68,70, 58,82, 52,02, 44,84. CL/EM: tr 5,51 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 229 ( $MH^+$ ).

25 Compuesto 14: (*E*)-3-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165,88, 165,83, 148,12, 131,97, 108,85, 53,21, 52,07, 45,44. CL/EM: tr 5,71 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 243 ( $MH^+$ ).

30 Compuesto 11: Síntesis de (*E*)-3-(4-ciclopentil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



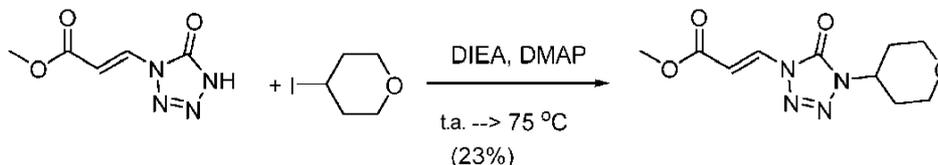
A una solución de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (1, 50 mg, 0,3 mmol) y yoduro de ciclopentilo (2,68  $\mu$ l, 115 mg, 0,6 mmol) en DMF (1 ml), se añadió DIEA (70  $\mu$ l, 52 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 75 °C durante 1,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con salmuera (20 ml). La capa acuosa resultante entonces se extrajo con DCM (3 x 15 ml), y la capa orgánica combinada se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar 125 mg de un residuo pardo. La cromatografía en columna (Combiflash

35

Isco; columna de 12 g Rediseq; eluida con hexanos durante 5 min, 50 % de EtOAc/hexanos durante 10 min hasta que eluyó el compuesto deseado) proporcionó 29 mg (41 %) de un aceite transparente. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,63 (ddd,  $J = 14,2, 7,8, 6,1$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,20 - 1,83 (m, 6H), 1,82 - 1,67 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,47, 148,41, 132,52, 108,60, 57,45, 52,34, 31,87, 24,52. EM  $m/e$ : 239 (M+H) $^+$ .

5

Compuesto 12: Síntesis de (*E*)-3-(5-oxo-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo

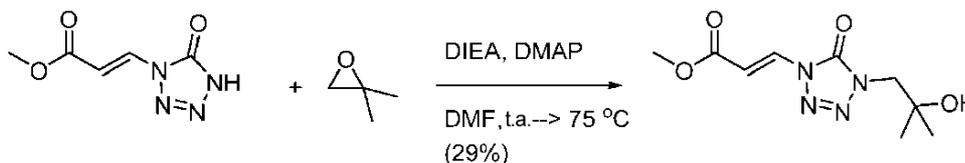


Una mezcla de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (50 mg, 0,3 mmol), 4-yodotetrahidropirano (0,5 g, 2,4 mmol), DIEA (0,5 ml, 371 mg, 2,9 mmol) y DMAP (50 mg, 0,4 mmol) se dejó en agitación a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 560 mg de un residuo pardo. La cromatografía en columna (Combiflash Isco; columna de 24 g Rediseq; eluida con hexanos durante 5 min, 50 % de EtOAc/hexanos durante 15 min hasta que eluyó el compuesto) proporcionó 17 mg (23 %) de compuesto 12 como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,37 (tt,  $J = 11,5, 4,3$  Hz, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,54 (td,  $J = 11,9, 2,2$  Hz, 2H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,41, 132,38, 108,97, 105,36, 66,90, 52,99, 52,43, 31,41. EM  $m/e$ : 255 (M+H) $^+$ .

10

15

Compuesto 19: Síntesis de (*E*)-3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo

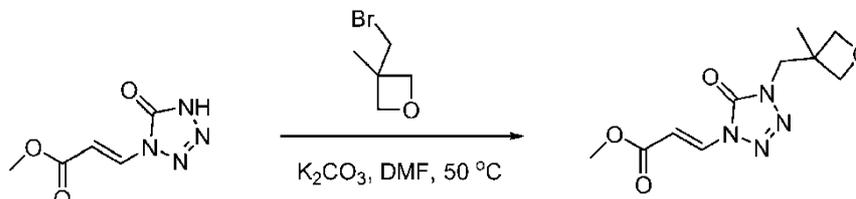


A una solución de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (100 mg, 0,6 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (1,1 ml, 890 mg, 12,4 mmol) en DMF (1 ml), se añadió carbonato de cesio (230 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 85 °C durante 9 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (25 ml). La capa acuosa resultante entonces se extrajo con DCM (3 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 800 mg de un residuo amarillo. La cromatografía en columna (Combiflash Isco; columna de 12 g Rediseq; eluida con hexanos durante 5 min, 50 % de EtOAc/hexanos durante 10 min hasta que eluyó el compuesto deseado) proporcionó 42 mg (29 %) de un sólido blanco con pureza de un 92 %. La purificación por HPLC proporcionó 27 mg de compuesto 19 como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 5,09 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 1,53 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,28, 153,87, 138,86, 99,79, 79,75, 54,45, 51,67, 27,75. EM  $m/e$ : 243 (M+H) $^+$ .

20

25

Compuesto 7: Preparación de (*E*)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



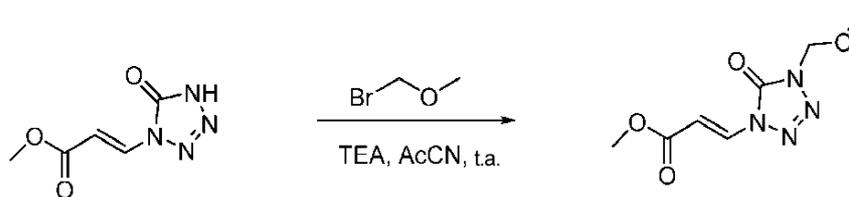
Una mezcla de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (0,10 g, 0,6 mmol), 3-(bromometil)-3-metiloxetano (0,15 g, 0,9 mmol), y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,16 g, 1,2 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se agitó a 50 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción entonces se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar (*E*)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo como un sólido blanco pálido (0,12 g, 78 %).

35

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 7,85 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 4,64 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,42 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 166,87, 149,63, 132,78, 109,36, 80,36, 52,36, 51,54, 40,55, 21,63 ppm; EM  $m/e$ : 255 (M+H) $^+$ .

40

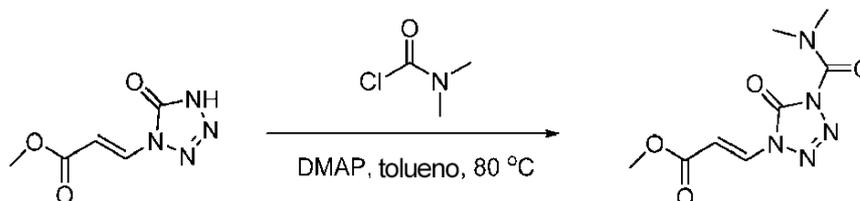
Compuesto 9: Preparación de (*E*)-3-(4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



Una mezcla de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (0,10 g, 0,6 mmol), bromo(metoxi)metano (0,09 g, 0,7 mmol), y TEA (0,07 g, 0,7 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con acetato de etilo/hexanos (4/6) para proporcionar (*E*)-3-(4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo como un sólido blanco pálido (0,08 g, 63 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,86 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (s, 3H) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 166,87, 149,14, 132,67, 109,39, 75,77, 58,22, 52,37 ppm; EM *m/e*: 215 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto 10: Preparación de (*E*)-3-(4-(dimetilcarbamoil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



Una mezcla de (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (0,17 g, 1 mmol), cloruro dimetilcarbámico (0,2 g, 1,9 mmol), y DMAP (0,17 g, 1,4 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción entonces se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía eluyendo con acetato de etilo/hexanos (4/1) para proporcionar (*E*)-3-(4-(dimetilcarbamoil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo como un sólido blanco pálido (0,14 g, 59 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,86 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,15 (m, 6H) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 166,66, 147,58, 146,57, 132,20, 109,90, 52,44, 38,70, 37,68 ppm; EM *m/e*: 242 (M+H)<sup>+</sup>.

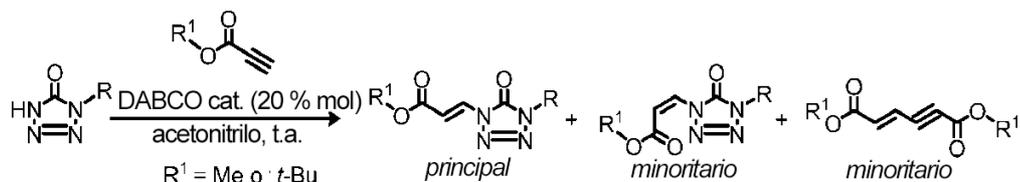
Los siguientes análogos se prepararon de manera similar a como se describe en la presente memoria.

Compuesto 8: (*E*)-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo

El compuesto 8 se preparó de acuerdo con el método usado para preparar el compuesto 7.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,77 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,73 (s, 3H) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 169,19, 167,22, 149,66, 133,14, 108,11, 51,42, 46,27 ppm; EM *m/e*: 228 (M+H)<sup>+</sup>.

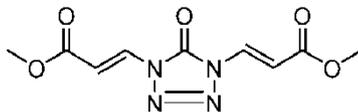
*Método B*: Método sintético alternativo para la preparación de (*E* o *Z*)-3-(4-alkil/aryl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilatos de alquilo a partir de 1-alkil/aryl-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona



Se añadió gota a gota propiolato de alquilo (metilo o *t*-butilo) (1,3 equiv.) en acetonitrilo seco (1 ml/mmol) a una disolución en agitación de 1-alkil/aryl-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (1 equiv.) y DABCO (0,2 equiv.) en acetonitrilo seco (0,5 ml/mmol) a temperatura ambiente durante un periodo de 20 min. Tras completarse la adición de propiolato de alquilo, la reacción homogénea transparente se agitó a temperatura ambiente que se transformó en disolución de reacción oscura después de 3 h (12 h para propiolato de *t*-butilo). La CL/EM y el análisis de CCF en gel de sílice de la alícuota de reacción indicó consumo casi cuantitativo de 1-alkil/aryl-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona. Posteriormente, la disolución de reacción se concentró a sequedad y se purificó por Combiflash Teledyne® con columna de gel de

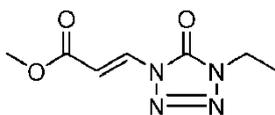
sílice RediSep®. Tres manchas que se observaron en la CCF se aislaron independientemente y se caracterizaron por RMN de  $^1\text{H}$  como regioisómero *E* [producto principal, (*E*)-3-(4-alkil/aryl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilatos de alquilo], junto con productos minoritarios correspondientes al regioisómero *Z* [(*Z*)-3-(4-alkil/aryl-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilatos de alquilo] y (*E*)-hex-2-en-4-inodioato de dialquilo (resultante del homocoplamiento de propiolato de alquilo),

Compuesto 20: 3,3'-(5-oxo-1*H*-tetrazol-1,4(5*H*)-diil)(2*E*,2'*E*)-diacrilato de dimetilo



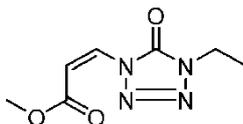
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (d,  $J = 14,4$  Hz, 2H), 6,72 (d,  $J = 14,5$  Hz, 2H), 3,83 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,84, 145,87, 131,59, 109,92, 52,45. CL/EM: tr 6,71 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 225 ( $\text{MH}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ).

Compuesto 5: (*E*)-3-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



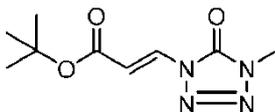
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,03 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,46 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,06, 148,15, 132,11, 108,37, 52,01, 40,46, 13,61. CL/EM: tr 5,96 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 199 ( $\text{MH}^+$ ).

Compuesto 22: (*Z*)-3-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



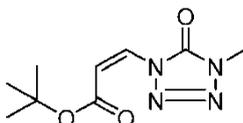
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,84 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 5,85 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 4,02 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,45 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,57, 152,57, 124,72, 112,25, 52,08, 40,42, 13,64. CL/EM: tr 5,13 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 199 ( $\text{MH}^+$ ).

Compuesto 15: (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de *tert*-butilo



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,70, 148,56, 131,12, 110,90, 81,47, 31,43, 28,04. CL/EM: tr 7,41 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 212 ( $\text{MH}^+ - \text{CH}_3$ ).

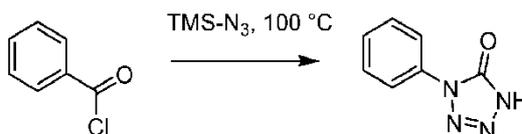
Compuesto 23: (*Z*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de *tert*-butilo



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,72 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 5,79 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,20, 148,75, 123,18, 115,16, 82,32, 31,40, 27,96. CL/EM: tr 6,55 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 212 ( $\text{MH}^+ - \text{CH}_3$ ).

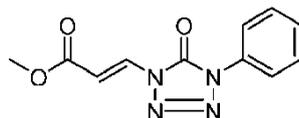
Compuesto 16: Preparación de (*E*)-3-(5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo

*Etapas:* 1: Preparación de 1-fenil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona



Una nota de seguridad para el procedimiento: Los compuestos de azida son potencialmente explosivos. Esta reacción se realizó detrás de un escudo contra explosiones. 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 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 NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO<sub>3</sub> 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 hay tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usan extracciones adicionales con NaHCO<sub>3</sub> saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO<sub>3</sub>, 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (369 mg, 76 %) como un sólido. Una muestra se recrystalizó en EtOAc. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 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); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 150,3, 134,2, 129,5, 127,6, 119,5; *m/z* = 163,18 [M+H]<sup>+</sup> y 161,24 [M-H]<sup>+</sup>; EMAR (IE): [M-H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O *m/z* 161,0463, encontrado 161,0532.

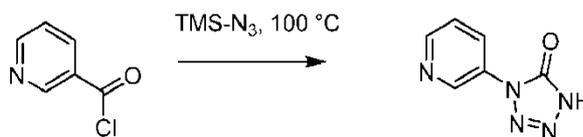
*Etapas 2: Preparación de (E)-3-(5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acrilato de metilo*



RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01-7,80 (m, 3H), 7,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,93, 146,48, 133,85, 131,83, 129,65, 128,33, 119,47, 108,88, 52,10. CL/EM: tr 7,68 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 247 (MH<sup>+</sup>).

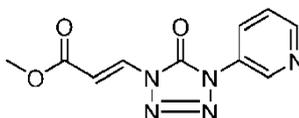
Compuesto 17: Preparación de (E)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acrilato de metilo

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



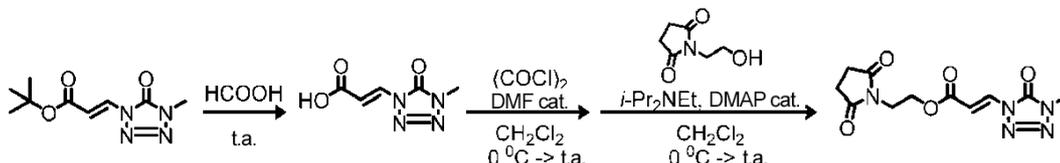
Una nota de seguridad para el procedimiento: Los compuestos de azida son potencialmente explosivos. Esta reacción se realizó detrás de un escudo contra explosiones. Una mezcla agitada de azidotrimetilsilano (2,4 ml, 18 mmol) y cloruro de nicotinoilo (425 mg, 3,0 mmol) se calentó desde temperatura ambiente 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 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 NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La capa orgánica se extrajo con una cantidad adicional de NaHCO<sub>3</sub> 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 hay tetrazolona presente en la capa orgánica, entonces se usan extracciones adicionales con NaHCO<sub>3</sub> saturado]. Se añadió EtOAc (20 ml) a las capas combinadas de NaHCO<sub>3</sub>, 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 NaHCO<sub>3</sub> 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto (330 mg, 65 %) como un sólido. Una muestra se recrystalizó en EtOAc. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 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); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 150,4, 148,5, 140,7, 131,1, 127,1, 124,2; *m/z* = 162,20 [M-H]<sup>+</sup>; EMAR (IE): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O *m/z* 164,0572, encontrado 164,0542.

*Etapas 2: Preparación de (E)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acrilato de metilo*



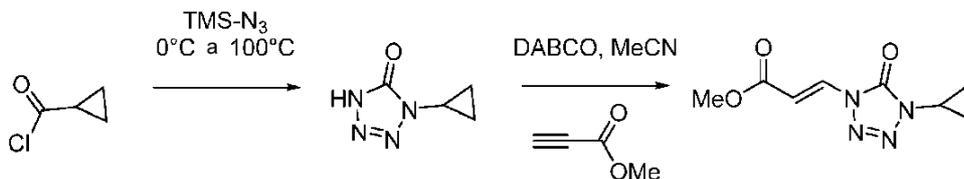
Método B para dar el producto como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,22 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,67 (dd,  $J = 4,8, 1,5$  Hz, 1H), 8,30 (ddd,  $J = 8,4, 2,4, 1,5$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 8,3, 4,8$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,69, 148,76, 146,27, 140,17, 131,54, 130,93, 126,86, 124,14, 109,49, 52,18. CL/EM: tr 5,48 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 248 ( $\text{MH}^+$ ).

5 Compuesto 18: (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo



Una disolución homogénea de (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de *tert*-butilo (250 mg, 1,1 mmol) y ácido fórmico (2 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, el análisis de CL/EM de la suspensión heterogénea blanca resultante indicó consumo completo de (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de *tert*-butilo en ácido (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilico. Tras la concentración de la mezcla de reacción mediante evaporador rotatorio al vacío, el sólido blanco resultante se agitó en agua (5 ml), se filtró por succión y se secó para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilico (110 mg, 58 %). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,78 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,44 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3,55 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  166,82, 148,83, 132,58, 108,56, 31,72. CL/EM: tr 3,70 min (A), pureza 99 %, EM (m/e) 212 ( $\text{MH}^+ + \text{CH}_3\text{CN}$ ); tr 1,92 min (B), pureza 99 %, EM (m/e) 169 (MH). Un matraz de fondo redondo con forma de pero y de una sola boca que contenía una barra de agitación y ácido (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilico (100 mg, 0,58 mmol) se tapó con una membrana de goma y se introdujo nitrógeno. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 ml) y se agitó durante 5 min a 0 °C. Posteriormente, se añadió cloruro de oxalilo (0,3 ml, 430 mg, 3,4 mmol) a la mezcla de reacción anterior, todo de una vez, y se agitó durante 5 min. Se añadió lentamente una cantidad catalítica de DMF seca [0,3 ml de solución madre de DMF seca (0,1 ml) disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (4 ml)] durante un periodo de 3 min y se agitó durante 30 min. La disolución homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró mediante evaporador rotatorio al vacío a sequedad. Se transfirió DMAP (14 mg, 0,11 mmol), *N*-(2-hidroxi-etil)succinimida (100 mg, 0,69 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (7 ml) al cloruro de ácido anterior y se agitó a 0 °C. Después de 10 min, se añadió gota a gota *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,3 ml, 220 mg, 1,76 mmol) durante un periodo de 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción homogénea amarilla pálida se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró mediante evaporador rotatorio al vacío a sequedad. El residuo en bruto se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (8 ml). La capa orgánica se separó, se agitó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. Tras la concentración del filtrado, el residuo en bruto se purificó por Combiflash Teledyne® con columna de gel de sílice RediSep® de 12 g usando un 30-70 % de EtOAc/hexanos como disolvente de elución para obtener (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo (95 mg, 55 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,34 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,82 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,70 (s, 4H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176,95, 165,32, 148,46, 132,52, 107,99, 61,44, 37,85, 31,46, 28,12. CL/EM: tr 4,73 min (A), pureza 98 %, EM (m/e) 296 ( $\text{MH}^+$ ).

Compuesto 21: Preparación de (*E*)-3-(4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo



Etapa 1: Preparación de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona

Una nota de seguridad para el procedimiento: Los compuestos de azida son potencialmente explosivos. Esta reacción se realizó detrás de un escudo contra explosiones. Se añadió azidotrimetilsilano (40 ml, 300 mmol) en una porción a una mezcla agitada de cloruro de ciclopropanocarbonilo (5,2 g, 50 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se calentó lentamente hasta 100 °C, después se agitó a 100 °C durante una noche. Después de permitir que se enfriara, el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/20 % de MeOH en DCM (1:0 a 1:1) como eluyente para dar el producto como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3,33-3,25 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 4H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  154,0, 26,2, 5,9.

Etapa 2: Preparación de (*E*)-3-(4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo

Método B para dar el producto como un sólido después de purificación por cromatografía en columna y cromatografía de líquidos de alto rendimiento. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,84 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J =$

14,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,26-3,32 (m, 1H), 1,14-1,21 (m, 4H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166,2, 148,8, 132,2, 108,6, 52,2, 26,9, 6,1;  $m/z$  = 211,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y 252,18  $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$ ; EMAR (IE):  $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3+\text{MeCN}$   $m/z$  252,1097, encontrado 252,1105.

### Ejemplo 2: Actividad biológica de los compuestos

#### 5 Ensayo *in vivo* de encefalitis autoinmunitaria (EAE)

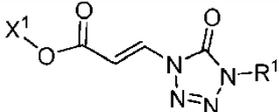
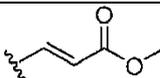
Los compuestos divulgados en la presente memoria se ensayaron en un ensayo *in vivo* de encefalitis autoinmunitaria (EAE) en ratones de acuerdo con los métodos descritos anteriormente en el párrafo titulado B.2. Modelo animal de encefalomielitis autoinmunitaria experimental. El compuesto 1 ((*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de metilo) evitó significativamente la aparición de parálisis patológica cuando se dosificaba a 60 mg/kg empezando en el día de la inmunización.

#### Activación de NrF2 en un ensayo de traslocación nuclear de células completas

Los compuestos se ensayaron en un ensayo de traslocación de NrF2 (factor nuclear (eritroide-derivado 2) de tipo 2) adaptando los métodos expuestos en la patente de Estados Unidos n.º 8101373. La activación de NrF2 mostrada por los presentes compuestos demuestra su actividad antiinflamatoria.

15 El fumarato de monometilo y el fumarato de dimetilo mostraron activación de NrF2 con CE50 de aproximadamente 127 y 7,9 micromolar, respectivamente. Como se demuestra en la tabla 3, los compuestos divulgados en la presente memoria muestran actividad comparable con el fumarato de monometilo y el fumarato de dimetilo en el ensayo de traslocación de NrF2. Además del fumarato de monometilo y el fumarato de dimetilo, se usó bardoxolona de metilo como control positivo (datos no mostrados).

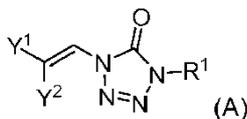
#### 20 Tabla 3

			Ensayo de traslocación de NrF2
Compuesto	X <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	CE <sub>50</sub> (μM)
1	-CH <sub>3</sub>	H	61
2	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	9,9
6	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7,8
10	-CH <sub>3</sub>	-C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6,1
11	-CH <sub>3</sub>	-ciclopentilo	5,4
12	-CH <sub>3</sub>	4-tetrahidropiranilo	10,4
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>	6,7
16	-CH <sub>3</sub>	fenilo	1,0
17	-CH <sub>3</sub>	3-piridilo	1,0
20	-CH <sub>3</sub>		0,7
21	-CH <sub>3</sub>	ciclopropilo	7,2

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 y pueden sustituirse equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (A):



en el que:

5 o bien: Y<sup>1</sup> es X<sup>a</sup> e Y<sup>2</sup> es hidrógeno,

o: Y<sup>2</sup> es X<sup>a</sup> e Y<sup>1</sup> es hidrógeno;

en el que:

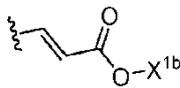
X<sup>a</sup> se selecciona de ácido carboxílico, éster carboxílico, heterociclilo y heteroarilo; o

X<sup>a</sup> se selecciona de heterociclilo o heteroarilo, y está sustituido con X<sup>1</sup>, en el que X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

10 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (A); o

R<sup>1</sup> es alquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, amino, acilo, aminoacilo, acilamino, tioalcoxi, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

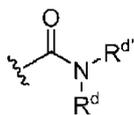
15 R<sup>1</sup> es:



en el que:

X<sup>1b</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo; o

R<sup>1</sup> tiene la fórmula:

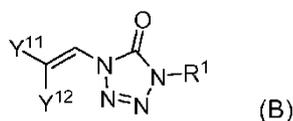


20

en el que:

R<sup>d</sup> y R<sup>d'</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;

o un compuesto de fórmula (B):



25 en el que:

o bien: Y<sup>11</sup> es -C(=O)-O-X<sup>1</sup> e Y<sup>12</sup> es hidrógeno,

o: Y<sup>12</sup> es -C(=O)-O-X<sup>1</sup> e Y<sup>11</sup> es hidrógeno;

en el que:

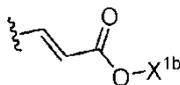
X<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo;

30 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -R<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (B); o

R<sup>1</sup> es alquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, amino, acilo, aminoacilo, acilamino, tioalcoxi, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

R<sup>1</sup> es:

5



en el que:

X<sup>1b</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo;

y en el que:

el grupo conector es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sub>Y</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, en el que:

10 n es un número entero de 1 a 6;

m es 0 o un número entero de 1 a 6;

y es 0 o 1; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-;

y en el que:

15 cada progrupo es:

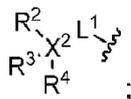
un grupo funcional hidroxilo encubierto como un sulfonato, éster o carbonato;

un grupo funcional amino encubierto como una amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo; o

un grupo carboxilo encubierto como un éster, éster silílico, tioéster, amida o hidrazida;

y adicionalmente X<sup>1</sup> puede ser un progrupo de fórmula:

20



en el que:

L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

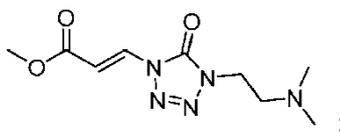
X<sup>2</sup> es opcional y se selecciona de O, N y S;

25 R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es cada uno independientemente opcional y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, oxo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

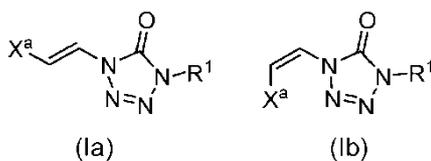
R<sup>2</sup> junto con X<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> forman un heterociclilo o heteroarilo;

30 o un compuesto de la siguiente fórmula:



o una de sus sales o estereoisómeros.

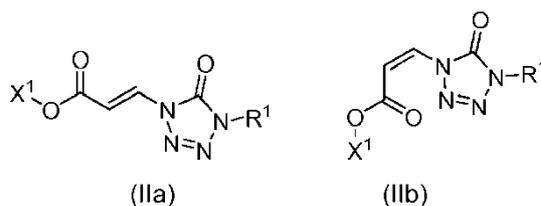
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (1a) o (1b):



en la que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib);  
o una de sus sales o estereoisómeros.

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X<sup>a</sup> es heterociclilo o heteroarilo, y está sustituido con X<sup>1</sup>, en el que X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un progrupo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):

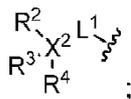


en la que R<sup>15</sup> comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb);

10 o una de sus sales o estereoisómeros.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que X<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que X<sup>1</sup> es un progrupo de fórmula:



en el que:

15 L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

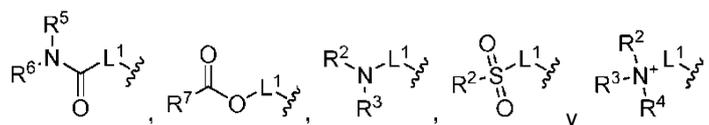
X<sup>2</sup> es opcional y se selecciona de O, N y S;

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, acilo, aminoacilo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es cada uno independientemente opcional y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, oxo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

R<sup>2</sup> junto con X<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> forman un heterociclilo o heteroarilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que X<sup>1</sup> se selecciona de:



25 en el que:

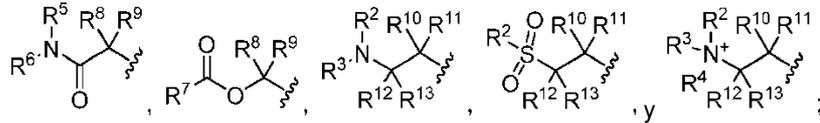
L<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; o

30 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo; y

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -OR<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

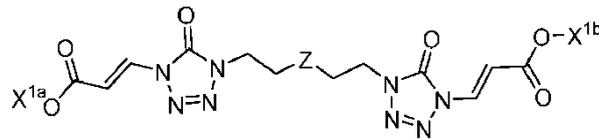
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que X<sup>1</sup> se selecciona de:



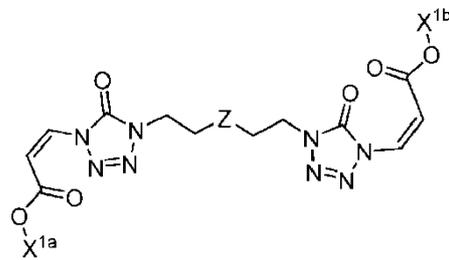
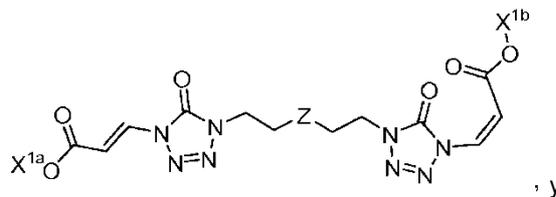
5 en el que:

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas:



10

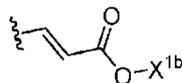


en el que:

X<sup>1a</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo; y

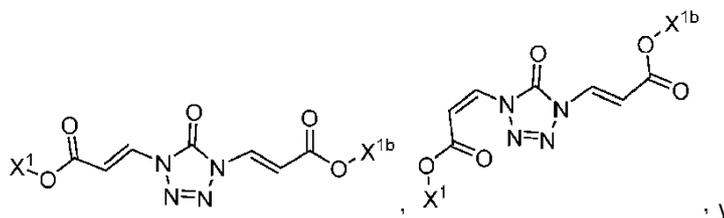
15 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO<sub>2</sub> u -O-S(O)<sub>2</sub>-O-.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es:

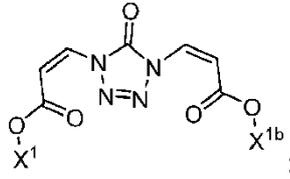


en el que X<sup>1b</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas:

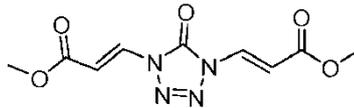


20



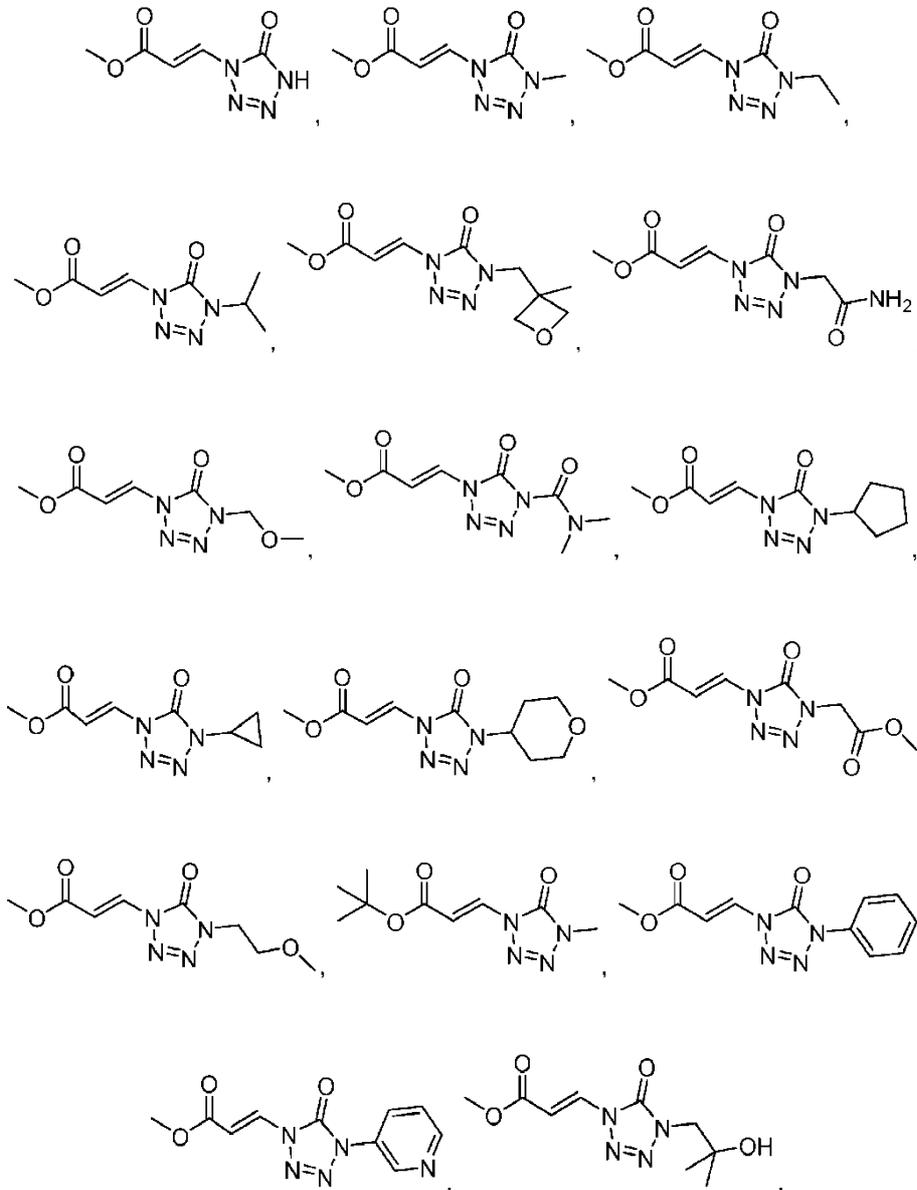
en el que X<sup>1</sup> y X<sup>1b</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y un progrupo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto tiene la estructura:



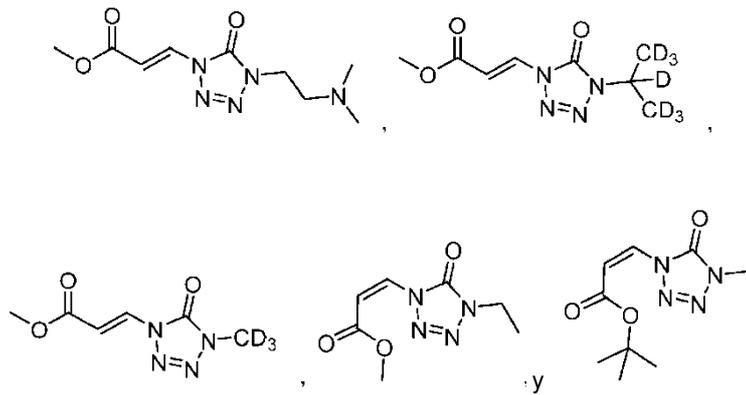
5

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

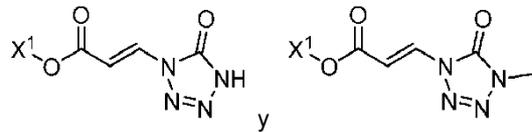


10

15



- 5 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:



en el que X<sup>1</sup> es un progrupo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto;
- preferiblemente en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria;
- preferiblemente en el que la enfermedad o trastorno es psoriasis o esclerosis múltiple.